CHOIX ET DÉFIS

La recherche d'un implant contraceptif – un effort mondial

Le Centre de recherches pour le développement international, société publique créée en 1970 par une loi du Parlement canadien, a pour mission d'appuyer des recherches visant à adapter la science et la technologie aux besoins des pays en développement ; il concentre son activité dans six secteurs : agriculture, alimentation et nutrition ; information ; santé ; sciences sociales ; sciences de la terre et du génie ; communications. Le CRDI est financé entièrement par le Parlement canadien, mais c'est un Conseil des gouverneurs international qui en détermine l'orientation et les politiques. Établi à Ottawa (Canada), il a des bureaux régionaux en Afrique, en Asie, en Amérique latine et au Moyen-Orient.

This publication is also available in English.

IDRC-278f

Choix et défis

La recherche d'un implant contraceptif — un effort mondial

Publié par
Le Centre de recherches pour le développement international
avec la collaboration du
Population Council

90-05989/

Titre original : Choice and challenge — Global teamwork in developing a contraceptive implant

© International Development Research Centre 1990

© Centre de recherches pour le développement international 1990
Adresse postale : BP 8500, Ottawa (Ontario) Canada K1G 3H9

Population Council, New York, N.Y. US
CRDI, Ottawa CA

IDRC-278f

Choix et défis. La recherche d'un implant contraceptif — un effort mondial.
Ottawa, Ont., CRDI, 1990. x + 84 p. : ill.

/Contraceptifs chimiques/, /long terme/, /femmes/ — /nouvelle technologie/, /diffusion des innovations/, /programmes démographiques/, /coopération scientifique/, /méthodes de recherche/, /analyse historique/, /comportement du consommateur/, /réglementations/.

CDU : 612.63

ISBN : 0-88936-566-0

Traduction : André Khordoc
Révision : Marie Saumure

Édition microfiche offerte sur demande.

En publiant le présent ouvrage, le Centre de recherches pour le développement international ne souhaite pas promouvoir un moyen particulier de contraception. La mention d'une marque déposée ne constitue pas une sanction du produit ; elle ne sert qu'à informer le lecteur.

Résumé — La recherche, le développement et l'introduction d'un nouveau contraceptif, le NORPLANT*, ont été possibles grâce aux talents et à l'engagement de spécialistes de la biomédecine, de la santé publique et des sciences sociales dans de nombreux pays, avec l'appui technique et financier d'organisations internationales sans but lucratif, d'organismes donateurs, de compagnies pharmaceutiques, et de diverses institutions et organisations dans les pays en développement. Le NORPLANT est un minuscule dispositif qui, implanté sous la peau, met une femme à l'abri d'une grossesse pendant 5 ans, solution qui fait le pont entre les méthodes à court terme et la stérilisation. Les capsules peuvent être extraites à tout moment, ce qui signifie que la méthode est facilement et rapidement réversible. Le livre décrit comment une équipe internationale de chercheurs, conscients qu'aucune méthode ne répond à tous les besoins de contraception, a réussi à accroître le choix des moyens contraceptifs offerts aux femmes. Il a fallu des recherches mondiales soutenues, inspirées des technologies existantes et de l'expérience, pour créer ce contraceptif nouveau et le programme qui le diffuserait dans le monde entier. Le succès éventuel d'une innovation comme le NORPLANT exige que l'on établisse très soigneusement des systèmes nationaux capables d'en gérer la distribution et l'application. Il faut que toute méthode de planification familiale traduise tant les préoccupations de l'utilisatrice que celles du fournisseur. Les décideurs, les travailleurs de la santé et les scientifiques doivent être conscients des défis qui sont dans le sillage de telles innovations.

Abstract — The research, development, and introduction of a new contraceptive, NORPLANT,† was made possible through the skills and commitment of biomedical, public-health, and social scientists in many countries combined with the technical support and funding provided by international nonprofit organizations, donor agencies, pharmaceutical companies, and institutions and organizations in the developing world. NORPLANT is a small device that, when implanted under the skin, provides a woman with protection against conception for 5 years, helping to fill a gap between short-range methods and sterilization. The capsules can be removed at any time, making the method easily and quickly reversible. Recognizing that no one method answers all contraceptive requirements, an international team of researchers successfully increased the contraceptive choices available to women. This technological innovation, NORPLANT, involved a sustained, worldwide research effort, building on existing technologies and past experience to create a new contraceptive and a program for global dissemination. The ultimate success of a health-care innovation, such as NORPLANT, demands careful attention to building national delivery systems capable of managing the distribution and application of the new technology. Any family-planning method demands equal attention to the concerns of the user and the provider. Decision-makers, health-care providers, and scientists should be aware of the challenges that confront this kind of innovative development.

Resumen — Gracias a la experiencia y dedicación de científicos de muchos países trabajando en los campos de la biomedicina, salud pública y sociología, fue posible hacer investigaciones y crear e introducir en el mercado un nuevo contraceptivo conocido con el nombre de NORPLANT.† Estos científicos han contado con la ayuda técnica y el financiamiento proporcionados por organizaciones internacionales con fines no lucrativos, agencias donantes, compañías farmacéuticas e instituciones y organizaciones del mundo en desarrollo. NORPLANT es un dispositivo pequeño que, cuando se implanta bajo la piel, proporciona a las mujeres protección contra embarazos durante 5 años. Este contraceptivo ayuda a llenar el vacío existente entre los métodos contraceptivos a corto plazo y la esterilización. Las cápsulas se pueden retirar en cualquier momento, lo que permite neutralizar con facilidad y rápidamente los efectos de este método. El libro describe cómo un equipo internacional de científicos, reconociendo que ningún método satisfacía todos los requisitos de la contracepción, amplió la gama de contraceptivos disponibles para mujeres. Esta innovación tecnológica bajo el nombre de NORPLANT requirió un esfuerzo investigativo mundial constante, el cual estuvo basado en tecnologías existentes y experiencias pasadas con el fin de crear un nuevo contraceptivo y el programa para difundirlo mundialmente. Para que tenga éxito una innovación en el campo de la atención médica, como es el caso de NORPLANT, es necesario prestar cuidadosa atención a la creación de sistemas nacionales capaces de administrar la distribución y aplicación de la nueva tecnología. Cualquier método de planificación familiar exige que se preste igual atención a las interrogantes del usuario y a las del que distribuye el producto. Los encargados de tomar decisiones, los que prestan atención médica y los científicos deben estar conscientes de las dificultades que surgen cuando se está en presencia de una innovación de este tipo.

---

* NORPLANT est la marque déposée du Population Council pour les implants contraceptifs sous-cutanés.

† NORPLANT is the registered trademark of the Population Council for contraceptive subdermal implants.

† NORPLANT es la marca registrada del Consejo de Población para contraceptivos subcutáneos.

Remerciements

Tout comme ce qui touche à presque tout dans l'expérience du NORPLANT, cette publication est elle-même le résultat d'un effort de collaboration qui s'est étendu sur plusieurs années. La recherche, la rédaction et les services éditoriaux étaient assurés par Jane Alexander, rédactrice et correctrice de textes scientifiques, par Sandra Waldman, chef du service de l'information au public du Population Council, et par le rédacteur scientifique Bob Stanley, qui a révisé et corrigé le texte pour le CRDI. Au CRDI, c'est Terry Smutylo, du Bureau de la planification et de l'évaluation, qui a coordonné le projet.

Les contributions à cette publication des membres suivants de l'équipe du NORPLANT ont également été fort appréciées : Frank Alvarez, Wayne Bardin, George Brown, Judith Bruce, Ethel Churchill, Horacio Croxatto, Juan Diaz, Soledad Diaz, John Gill, Forrest Greenslade, Soili Jarvela, Harold Nash, Dale Robertson, Irving Sivin, Joanne Spicehandler, Rosemarie Thau, Beverly Winikoff et George Zeidenstein.

Enfin, nous tenons à exprimer notre profonde gratitude aux milliers de femmes qui se sont portées volontaires pour mettre à l'essai le contraceptif et relater leur expérience aux enquêteurs cliniques. Sans elles, NORPLANT n'aurait jamais pu être réalisé.

Table des matières

Avant-propos ..... **vii**

Préface ..... **ix**

La nécessité de nouvelles options contraceptives ... **1**

Partie I — Le projet NORPLANT

Exploration du concept **8**
Développement de l'implant **15**
Avancer **23**

Partie II — L'introduction du NORPLANT

Plans, priorités et partenaires **32**
Le programme de base **42**
Intégration du NORPLANT dans les programmes des pays **52**

Partie III — Évaluation et analyse

Leçons apprises **62**
Un regard sur l'avenir **70**

Appendices

Caractéristiques des implants NORPLANT **76**
Bibliographie sélective **82**

Avant-propos

Cette publication documente la recherche, le développement et l'introduction d'un nouveau contraceptif. Il s'agit de l'histoire du NORPLANT, un minuscule dispositif que l'on peut implanter sous la peau pour assurer à une femme pendant 5 ans une protection contre la grossesse non désirée. Le cheminement des implants NORPLANT — des laboratoires de recherche aux programmes de planning familial — s'étale sur plus de deux décennies.

C'est aussi l'histoire d'une extraordinaire collaboration mondiale. Le Population Council a conjugué les talents et l'engagement de spécialistes de la biomédecine, de l'hygiène publique et des sciences sociales de nombreux pays avec le soutien technique et financier d'organisations internationales sans but lucratif, d'organismes donateurs, de compagnies pharmaceutiques, et de diverses institutions et organisations dans les pays en développement. Tous ces éléments ont débouché sur un programme de très grande portée, comportant de puissants éléments de recherche scientifique et des activités sur le terrain tout à fait innovatrices. Rien de tout cela n'aurait été possible sans la collaboration de milliers de femmes qui se sont portées volontaires pour essayer le nouveau contraceptif et livrer leurs expériences à des enquêteurs cliniques.

Le Population Council est redevable au Centre de recherches pour le développement international (CRDI) du Canada, qui offre depuis fort longtemps son appui aux efforts de recherche du Council en matière de contraception, d'avoir encouragé le programme NORPLANT et assuré la publication de cet historique (NORPLANT® est la marque déposée du Population Council pour les implants contraceptifs sous-cutanés). Par ce projet conjoint, le Council et le CRDI cherchent à informer les décideurs, les prestataires de soins de santé et les scientifiques des défis qui confrontent ce type de développement innovateur en matière de contraception. Nous espérons que le fait de relater l'histoire du développement et de l'introduction du NORPLANT — les vicissitudes et les victoires — profitera à d'autres organisations qui sont aux prises avec une nouvelle technologie.

Quatre thèmes dominants s'imposent : il existe un besoin continu pour de nouveaux contraceptifs ; un effort durable de collaboration est nécessaire pour les mettre au point ; un système global d'introduction est requis pour faciliter l'utilisation généralisée de nouveaux contraceptifs ; et l'ultime acceptation de toute méthode de contrôle des naissances exige autant d'attention aux préoccupations de l'utilisatrice qu'à celles du fournisseur.

George Zeidenstein
Président
The Population Council

Préface

Le CRDI appuie la recherche du Population Council depuis 1973. De par sa contribution qui se chiffre à ce jour à quelque 6 millions de dollars, le CRDI a participé à l'effort international dirigé par le Population Council qui a donné naissance à l'innovation dans la technologie de la contraception connue sous le nom de NORPLANT. Le NORPLANT est déjà disponible dans près de 50 pays et la Food and Drug Administration (FDA) du gouvernement américain devrait l'approuver vers le milieu de 1990. Il est donc opportun d'examiner les circonstances de la création du NORPLANT ainsi que les raisons de sa propagation si rapide, et il conviendrait de tirer les leçons qui pourraient être utiles à d'autres qui travaillent dans ce domaine ou sur d'autres aspects du développement technologique. L'histoire du NORPLANT illustre les exemples à imiter et les pièges à éviter. Dans l'ensemble, nous croyons qu'elle présente un aperçu fascinant du développement et de la diffusion d'une nouvelle technologie prometteuse.

L'histoire présentée dans cet ouvrage démontre ce qui suit : l'importance d'un engagement à long terme ; le fragile enchaînement des choix qui font le pont entre le succès et l'échec dans le cheminement ; et la vulnérabilité d'une nouvelle technologie à l'égard d'événements et de pressions du contexte social et économique dans lequel elle est développée ou appliquée. Elle illustre également l'interaction qui opère entre une planification prudente, un effort soutenu, et des événements fortuits, de façon à faire avancer une technologie et à surmonter les problèmes.

Le but de cet ouvrage n'est pas de promouvoir une forme particulière de contraception, mais d'apprendre davantage sur la manière dont les technologies voient le jour et sur la façon dont l'on peut positivement influencer ce processus. Nous espérons que cette étude de cas aidera les décideurs nationaux à examiner de façon plus réaliste leurs propres attentes à l'égard de leurs programmes nationaux de recherche ; et nous espérons inspirer les chercheurs grâce à la créativité et à la ténacité dont ont fait preuve au

cours des années tous ceux qui ont contribué au développement du NORPLANT. Nous estimons aussi que cette histoire illustre bien l'importance du contact et de l'échange parmi les scientifiques ainsi que la nécessité d'adapter l'application d'une technologie à chaque environnement où l'on s'attend à la voir implantée.

Enfin, il faut admettre que l'histoire du NORPLANT est loin d'être terminée. Alors que cette technologie particulière connaît une diffusion rapide à travers le monde, des chercheurs continuent à la raffiner et à l'améliorer. Il est évident que, dans le contexte de la rapide mutation technologique dans le monde qui nous entoure, nulle technologie n'atteint jamais un point final. Elle évolue et elle s'adapte à mesure que l'on apprend davantage sur ses potentialités et ses limites dans le cadre de son application concrète. Ce qui détermine bien souvent le succès définitif d'une technologie, c'est la capacité de ses utilisateurs de bâtir sur ses atouts et de réduire ses limites. Depuis le début, le CRDI a reconnu la nécessité de confier à des capacités scientifiques locales le soin de gérer l'introduction et l'adaptation du savoir et des technologies dans le processus du développement. L'histoire du NORPLANT illustre très clairement l'importance de cela. L'une des clés de la diffusion globale du NORPLANT est le développement soigneusement cultivé d'une capacité et d'une autosuffisance nationales dans la promotion et l'application de cette technologie. Ayant reconnu cela clairement, le Population Council a introduit un plan destiné à garantir que la technologie sera correctement exploitée et comprise, et à transmettre de l'information en retour sur les problèmes pouvant surgir devant ceux qui seront en situation d'améliorer encore plus la technologie.

Le CRDI est très fier de sa participation à cet effort international et, par la publication de cet ouvrage, il espère mettre toutes les réflexions ainsi que les leçons apprises au service de tous ceux qui oeuvrent dans des domaines analogues en matière d'innovation technologique.

Richard Wilson
Directeur, Division des sciences de la santé

W. Doug Daniels
Directeur, Bureau de la planification et de l'évaluation
Centre de recherches pour le développement international

La nécessité de nouvelles options contraceptives

La plupart des pays se sont à présent dotés de politiques qui soutiennent des programmes de contrôle des naissances. On ne pouvait pas en dire autant il y a une vingtaine d'années à peine. L'évolution des attitudes et du comportement vers la limitation de la taille des familles s'est produite beaucoup plus rapidement que la plupart des autres types de changements sociaux, facilitée en grande partie par les développements modernes en matière de contraception. La volonté d'espacer les naissances et de limiter le nombre des enfants entraîne un besoin correspondant de disposer de contraceptifs plus acceptables et plus efficaces tant pour les hommes que pour les femmes.

Lorsque John D. Rockefeller III a fondé le Population Council en 1952, aucune des méthodes modernes de contrôle des naissances n'existait. La notion même de planning familial était extrêmement délicate : c'était une idée qui bénéficiait de très peu de soutiens publics ou politiques, où que ce soit dans le monde, y compris aux États-Unis.

Convaincu qu'une croissance trop rapide de la population constituait une menace pour l'espèce humaine et pour les nations, Rockefeller a créé une organisation indépendante sans but lucratif pour étudier les liens qui existent entre la démographie, la physiologie reproductive, et le planning familial dans les pays en développement. Offrant des bourses à des chercheurs à une époque où fort peu d'argent était disponible d'autres sources, le Council a contribué à établir la légitimité et la respectabilité du planning familial et à concentrer l'attention des leaders mondiaux sur la relation entre la fertilité et le développement économique et social.

Au départ, la division biomédicale du Council (à présent le Center for Biomedical Research) n'avait pas de laboratoires, et elle se concentrait sur des subventions et des programmes d'étude qui, en appuyant la recherche fondamentale et appliquée, pouvaient accélérer les développements en matière de contraception. Toutefois, le

Le Population Council

Le Population Council, organisation internationale sans but lucratif créée en 1952, entreprend des programmes en sciences sociales et de la santé ainsi que des recherches pertinentes pour les pays en développement et il effectue des recherches biomédicales pour mettre au point et améliorer la technologie contraceptive. Le Council prodigue des conseils et une assistance technique à des gouvernements, à des organismes internationaux, et à des organisations non gouvernementales ; il diffuse de l'information sur les questions de population par l'intermédiaire de publications, conférences, séminaires et ateliers.

Howard Tatum, alors au Population Council, inventeur du stérilet en forme de T.

Council s'est rapidement rendu compte qu'il pouvait plus efficacement influencer l'orientation de la recherche en créant sa propre équipe scientifique. C'est en 1956 que le Council a créé son laboratoire de recherche biomédicale au Rockefeller Institute for Medical Research (à présent la Rockefeller University) à New York.

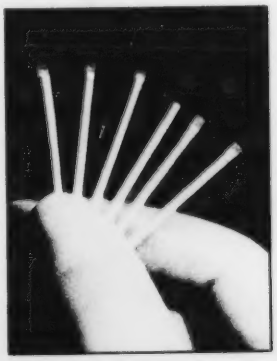
L'ère de la contraception moderne, qui a commencé en 1960 avec la commercialisation des contraceptifs oraux, a entraîné des changements d'attitude tout à fait révolutionnaires. Les femmes étaient en mesure de contrôler davantage et plus efficacement le moment et l'éventualité d'avoir des enfants. « La pilule » offrait une méthode de contraception relativement facile, pratique, sûre et réversible, et très efficace lorsqu'on l'utilisait convenablement. Elle est à présent le contraceptif réversible le plus universellement utilisé. Cependant, les contraceptifs oraux ne conviennent pas à toutes les femmes, d'où la nécessité de pousser la recherche pour découvrir d'autres contraceptifs intéressants.

Les efforts du Council se sont concentrés sur le développement et la mise à l'essai de contraceptifs qui conviendraient plus particulièrement aux pays en développement. Ils doivent donc remplir les critères suivants : sans danger, action de longue durée, bon marché, faciles à utiliser, réversibles, pratiques, et convenant à des programmes à grande échelle de contrôle des naissances.

Au cours des années 1960, le Council a démontré la sûreté et l'efficacité des stérilets en plastique, notamment la Boucle de Lippes. La première contribution concrète du Council à la nouvelle technologie contraceptive fut le succès du développement d'un stérilet plus efficace, un petit appareil de plastique en forme de T enrobé d'un fil de cuivre. L'introduction du Copper-T 200 en 1973 a permis à l'effectif du Council d'acquérir une expérience directe en offrant de nouveaux contraceptifs à bon marché dans les pays en développement. Depuis cette époque, il y a eu deux versions plus avancées de ce stérilet : le Copper-T 220 et le Copper-T 380. Depuis leur introduction, plus de 30 millions de stérilets Copper-T 200 ont été distribués par des cessionnaires du Council dans les pays en développement, et, depuis 1982, huit millions de Copper-T 380A ont déjà été distribués dans plus de 70 pays ; ce dernier modèle est commercialisé aux États-Unis depuis mai 1988.

La nécessité de disposer de tout un éventail d'options

En choisissant un contraceptif, une femme mettra dans la balance les inconvénients et les avantages perçus de la méthode contre les conséquences d'une grossesse non souhaitée. Ces perceptions varient d'une femme à l'autre. Toutes les méthodes contraceptives ont des inconvénients ou des effets secondaires qui en font des solutions moins intéressantes pour certaines femmes, et il est probable que cela ne changera jamais. En outre, une femme peut passer d'une méthode à l'autre pendant la durée de sa vie reproductive à mesure qu'elle prend de l'âge et que se modifient son style de vie et ses buts. La femme court également le risque d'une grossesse non souhaitée même lorsqu'elle utilise une méthode fiable, étant donné que nulle méthode n'est sûre à cent pour cent.



Jeu de capsules NORPLANT.

En deux mots, nul contraceptif n'aura toutes les caractéristiques idéales : être une méthode acceptable à toutes les cultures, qui fonctionne à cent pour cent, qui soit fiable et réversible, qui ne présente pas d'effets secondaires, qui soit facile à utiliser, pratique, bon marché, et dont l'action soit de longue durée. Chaque femme doit pouvoir disposer du plus grand éventail possible de méthodes pour avoir les meilleures chances d'en trouver une qui convienne à ses besoins actuels. Par ailleurs, en élargissant la gamme des méthodes disponibles, les programmes de contrôle des naissances améliorent leurs propres chances de rejoindre les millions de femmes qui n'utilisent toujours pas la moindre méthode contraceptive.

Nouvel élément intéressant dans la liste des contraceptifs disponibles, le NORPLANT[1] du Population Council offre une approche pratique, efficace, réversible et à long terme au contrôle des naissances, et qui contribue à occuper un créneau qui se situe entre les méthodes à court terme et la stérilisation. La méthode consiste à insérer sous la peau du bras d'une femme des capsules souples de silicone élastifiée de la taille d'une allumette. Une seule série de six capsules de NORPLANT agit pendant 5 ans ; et elle peut être retirée à tout moment pour permettre un rapide retour à la fertilité. En libérant continuellement de très faibles doses d'une progestine synthétique, le NORPLANT ne produit pas les montées de stéroïdes qui suivent l'absorption une fois par jour d'un contraceptif oral.

Le NORPLANT est particulièrement attrayant pour les femmes qui ne sont pas absolument certaines de ne plus

[1] NORPLANT® est la marque déposée du Population Council pour les implants contraceptifs sous-cutanés.

être fécondes, pour celles qui veulent espacer les naissances, pour celles qui ne doivent pas utiliser d'oestrogène (une hormone contenue dans la plupart des contraceptifs oraux et qui produit des effets secondaires chez certaines femmes), et pour celles qui ont des réserves quant à l'irréversibilité de la stérilisation. Comme tout contraceptif, le NORPLANT a des effets secondaires, le plus dérangeant pour l'utilisatrice étant l'irrégularité menstruelle. Étant donné que le NORPLANT ne sera pas accepté par toutes les femmes — notamment celles qui n'aiment pas les méthodes hormonales — il demeure nécessaire de continuer les recherches pour trouver d'autres méthodes contraceptives, tant pour les hommes que pour les femmes.

Toutefois, l'objectif du Council qui est d'offrir un plus grand choix de contraceptifs dans les pays en développement est devenu encore plus difficile à atteindre à cause d'événements propres au secteur privé : l'augmentation des coûts et la crainte des litiges ont poussé la plupart des principales compagnies pharmaceutiques à abandonner la recherche en matière de contraception. Déjà en 1970, il était devenu apparent que la plupart des grandes compagnies pharmaceutiques, qui avaient autrefois assuré le développement de nouveaux contraceptifs, avaient conclu qu'il était plus profitable de consacrer leurs ressources à d'autres secteurs des soins de santé.

Le fossé que leur départ laisse dans ce domaine est comblé dans une certaine mesure par des organismes de recherche tels que le Population Council, qui sont financés par des organisations donatrices internationales. Les coûts nécessaires au développement et à la commercialisation d'un nouveau contraceptif sont extrêmement élevés. En 1988, le Population Council et son International Committee for Contraception Research (ICCR) avaient investi quelque 8,6 millions de dollars US (USD) dans la recherche, le développement et l'introduction du NORPLANT. Ils s'attendent à avoir à dépenser encore 10 millions d'USD au cours de la prochaine décennie pour promouvoir une utilisation adéquate de la méthode. Ces chiffres ne tiennent même pas compte des coûts du fabricant ou des institutions locales qui ont collaboré au programme.

Le rôle du Council lorsqu'il mène un produit de l'étape de la recherche à celle de son introduction est unique parmi les organisations sans but lucratif dans le domaine. En outre, le Council a dû recueillir des fonds séparément pour chaque étape du projet. Les principaux donateurs à la recherche et

au développement du NORPLANT comprennent les fondations Ford, Mellon et Rockefeller, des membres de la famille Rockefeller, le George J. Hecht Fund, la United States Agency for International Development (USAID), et le CRDI au Canada. D'importantes subventions pour le programme d'introduction sont venues de la Hewlett Foundation et la General Service Foundation, de la Finnish International Development Agency, du Population Crisis Committee, de l'USAID, du CRDI et du Fonds des Nations Unies pour les activités en matière de population (FNUAP).

Le mécanisme auquel le Council a recours pour élargir ses capacités de développement de contraceptifs repose sur la collaboration — tout d'abord pour former l'ICCR, qui a permis aux scientifiques de tester l'efficacité et l'incidence toxicologique dans leurs propres cliniques et laboratoires ; deuxièmement, en forgeant des liens de travail avec d'autres organismes importants dans le domaine ; et, troisièmement, en obtenant la collaboration de douzaines de scientifiques et d'institutions dans les pays en développement.

L'activité de recherche, de développement et d'introduction consentie par le Population Council en faveur de la méthode du NORPLANT, qui est documentée ici, est présentée à titre de référence pour éclairer de futurs efforts qui pourraient être déployés par d'autres organismes sans but lucratif ou par le Council lui-même. Il ne s'agit pourtant pas d'adhérer aveuglément à ce texte, comme s'il s'agissait d'un devis technique, étant donné que chaque projet a des exigences qui lui sont propres. Le document peut servir comme un exemple de bonnes et de mauvaises décisions, et — sans doute d'une importance plus capitale — des principes qui ont guidé les efforts du Council dès le début du programme.

Le rôle du CRDI

Depuis 1971, le CRDI appuie sans relâche la recherche en matière de contraception et les efforts d'introduction des méthodes, et ce par des contributions à l'ICCR et aux autres activités du Population Council. Outre son soutien à la recherche fondamentale sur un vaccin contraceptif et à des programmes d'implants, le CRDI a assuré le financement d'importantes études pendant toute la phase d'introduction du NORPLANT, y compris une évaluation de la méthode en Indonésie en 1981 et une étude majeure de 3 ans sur les facteurs qui déterminent la satisfaction de l'utilisatrice et qui a commencé en 1987. La production de cette publication par le CRDI est un prolongement logique de l'intérêt que l'organisation porte à la communication des résultats de la recherche.

Partie I
Le projet NORPLANT

Exploration du concept

La clé du concept de l'implant contraceptif est une substance de silicone polymérisée appelée Silastic[2], mise au point par la Dow Corning Corporation pour utilisation dans les valves des coeurs artificiels et autres appareils médicaux implantés dans le corps. En 1965, le Dr Sheldon Segal, alors directeur de ce qui est aujourd'hui le Center for Biomedical Research du Council, s'intéressait à la substance pour une expérience contraceptive qui impliquait le blocage des oviductes chez les lapins. Au hasard d'une conversation avec un représentant de la Dow Corning, sa perspective s'est modifiée et il a commencé la recherche qui l'a mené, quelque 20 ans plus tard, à l'introduction du NORPLANT.

Le représentant de la Dow Corning avait mentionné en passant que deux chirurgiens avaient découvert une nouvelle propriété du Silastic alors qu'ils expérimentaient des stimulateurs cardiaques sur des chiens. Avant de les implanter dans les muscles cardiaques des chiens, les chirurgiens avaient injecté un colorant bleu dans les stimulateurs pour en faciliter la localisation lorsqu'il devenait nécessaire de les extraire. Toutefois, lorsqu'ils ont extrait les stimulateurs par la suite, il n'y avait plus la moindre trace du colorant — il s'était dissout et s'était répandu à travers les parois de polymère. Cela suggérait que le Silastic pourrait servir de réservoir pour la distribution sur une longue durée de médicaments pour le coeur, une idée que l'on avait testée avec des résultats encourageants.

Immédiatement, Segal se rend compte que, si le produit faisait l'affaire dans le cas de médicaments pour le coeur, il pourrait également faire partie d'un système de distribution d'hormones contraceptives. Il imagine alors une nouvelle méthode contraceptive utilisant des implants sous-cutanés de silicone élastifiée et il décide de mettre sa théorie à l'épreuve le jour même. Voilà comment il décrit cette première expérience à son retour au laboratoire.

« Je me suis procuré de l'oestradiol et je l'ai mélangé avec du Silastic liquide. J'ai ensuite injecté la substance dans des rates châtrées et je les ai observées durant les quelques

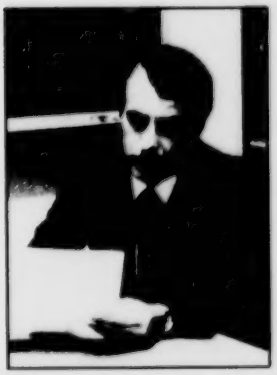
[2] Silastic® est une marque de commerce déposée de la Dow Corning Corporation.

semaines qui ont suivi. À ma grande surprise, ces rates châtrées sont restées dans un état constant d'oestrus. » Le Silastic permettait à l'oestradiol de se diffuser tranquillement sur une période de quelques semaines, prolongeant ainsi ses conséquences biologiques prévues.

Le Silastic est une substance qui a fait ses preuves et que l'on utilise depuis le début des années 1950. Ainsi donc, pour concrétiser l'idée d'un implant, il s'agissait de découvrir un stéroïde sans risque qui soit assez puissant pour qu'une petite provision puisse assurer la contraception pendant plusieurs années, et suffisamment soluble dans le Silastic pour pouvoir être contenu dans des implants de taille modeste.

Les stéroïdes — des molécules liposolubles qui font oeuvre de messagers dans le contrôle de nombreux processus physiologiques — comprennent les hormones sexuelles féminines oestradiol et progestérone qui, entre autres, régissent la fécondité chez la femme. Des versions synthétiques, qui peuvent être absorbées par voie buccale, constituent les ingrédients actifs des anticonceptionnels par voie buccale depuis l'introduction de la première version de « la pilule » en 1960. Des substances synthétiques de type progestérone appelées progestines imitent l'action de la progestérone naturelle, qui fait normalement son apparition dans le système sanguin après la libération mensuelle de l'ovule par l'ovaire et qui signale à cet ovaire de ne pas libérer d'autres ovules.

Dans le cas de « la pilule », les chercheurs ont commencé avec une progestine seulement, mais ils ont ensuite ajouté un oestrogène synthétique pour supprimer l'inconvénient des hémorragies inter-menstruelles que la progestine toute seule avait tendance à causer. Les scientifiques de la division biomédicale du Council ont cependant exclu la possibilité d'incorporer des oestrogènes dans les implants au Silastic du fait de certains rapports qui mettaient en cause cette hormone dans des cas de problèmes cardiovasculaires tels que des crises cardiaques et des attaques d'apoplexie. En outre, un dosage incessant d'oestrogène empêche les parois utérines de muer tous les mois selon un cycle menstruel normal. Les femmes qui absorbent des contraceptifs oraux combinés contournent ce problème en arrêtant de prendre la pilule pendant quelques jours tous les mois. Cette option n'existerait évidemment pas dans un système de distribution continue tel que l'implant sous-cutané.



Horacio Croxatto, stagiaire de recherche au Population Council de 1965 à 1967, et membre de l'équipe initiale du NORPLANT.

D'autres chercheurs étaient en train de tester les propriétés des progestines. On a constaté que l'une de celles-ci, l'acétate de chlormadinone, offrait un niveau élevé de contraception sans trop d'hémorragie, réduisant ainsi la nécessité de l'oestrogène. Des implants de Silastic libérant de la progestine avaient réussi à raccourcir la durée de l'oestrus chez des brebis. Dans cette expérience, les chercheurs ont constaté que le taux de libération du stéroïde était constant et qu'il dépendait de l'étendue de la surface de l'implant et de l'épaisseur de la paroi de la capsule, plutôt que de la concentration de la substance chimique elle-même.

Segal s'assure aussitôt du concours d'Horacio Croxatto, un scientifique chilien qui s'était joint au Council comme stagiaire de recherche en 1965. Croxatto décide alors de mélanger des cristaux d'oestrogène et une silicone liquide, puis ajoute un catalyseur pour induire la polymérisation, et il administre le mélange par injection à des rates châtrées. Les résultats imitaient ceux des tests originaux de Segal, et les rates ont maintenu leur poids, alors que celles du groupe de contrôle ont gagné du poids, comme c'est habituellement le cas chez les rates châtrées. Des études en laboratoire ont démontré que la silicone élastifiée agissait comme un solvant même dans le cas de cristaux secs, permettant une libération continue du stéroïde.

Le concept de la capsule

Malheureusement, le taux de diffusion de la substance dans les implants de Croxatto variait énormément. La raison en est devenue apparente lorsqu'il a examiné les animaux : le Silastic injecté avait pris diverses formes et il s'était durci sous la peau. Prenant correctement pour hypothèse que l'étendue de la surface ainsi que l'épaisseur de la silicone rigide déterminaient les taux de libération du stéroïde, Croxatto a révisé le concept original de l'implant de Segal. Il raconte : « Je m'étais procuré les tubes de silicone élastifiée de la Dow Corning, je les ai coupés en pièces de longueur uniforme, je les ai remplis de cristaux de stéroïdes, et puis j'ai scellé les extrémités avec de l'adhésif au Silastic. Telle est l'origine du concept de la capsule. »

Les propriétés du Silastic ont dépassé les attentes des deux chercheurs. Non seulement les hormones continuaient-elles à se diffuser pendant plus d'un an, mais le taux quotidien de diffusion des stéroïdes ne diminuait pas de façon appréciable même lorsque l'on réduisait considérablement le contenu de la capsule. Ainsi était éliminé le risque que

l'utilisatrice reçoive trop d'hormones lorsque la capsule est neuve et pas assez à la fin de la vie utile de celle-ci. Les chercheurs ont également appris que différents stéroïdes sont libérés à des rythmes qui ne sont pas identiques. Il y avait là une véritable perspective pour une nouvelle technique anticonceptionnelle qui permettrait à une femme de se rendre à une clinique une seule fois plutôt que de prendre une pilule pendant des milliers de jour.

En outre, les capsules peuvent être extraites à tout moment, ce qui en fait une méthode facilement et rapidement réversible. Les scientifiques du Council avaient conclu assez rapidement que la réversibilité était importante — sans égard au motif — car la méthode de l'implant aurait une action de longue durée et parce que l'utilisatrice serait tributaire du fournisseur. Cette décision s'est avérée fort heureuse, car des recherches ultérieures sur le NORPLANT ont révélé que les femmes considéraient la réversibilité comme étant l'atout numéro deux de cette méthode, son efficacité étant son plus grand avantage à leurs yeux.

Détermination du dosage, de l'épaisseur et de l'efficacité

Pour déterminer le taux auquel une progestine donnée « transpire » à travers le Silastic, les chercheurs ont placé des capsules remplies de stéroïdes dans une solution, ils les ont maintenues à une température constante, en les faisant vibrer tout le temps, et ils ont finalement mesuré la quantité de stéroïdes qui avaient transpiré de la capsule dans la solution sur une période de temps donnée. Ce travail « in vitro » a permis d'établir l'étendue de la surface ainsi que l'épaisseur des parois nécessaires pour libérer la quantité estimative d'un stéroïde particulier pour produire un effet antifertilité chez les femmes. Pour évaluer la dose nécessaire, les chercheurs se sont inspirés de leur connaissance des stéroïdes qui entrent dans la composition des contraceptifs combinés.

Ayant établi les dimensions de la capsule pour un stéroïde particulier, les chercheurs ont testé diverses doses, aussi bien par voie buccale que par des implants, d'abord sur des animaux pour vérifier que le cycle de l'oestrus était effectivement inhibé, puis sur des femmes pour mesurer l'effet sur leur cycle menstruel. Si une femme qui prenait une progestine avait de faibles niveaux de progestérone durant la seconde phase de son cycle menstruel, il était probable que la progestine produisait un effet anticonceptionnel. Les chercheurs peuvent mesurer les niveaux de progestérone par radio-immunotitrage (Radioimmunoassay — RIA), un test extraordinairement sensible qui mesure d'infimes quantités de substances biologiques.

Ayant établi un dosage qui modifiait régulièrement le cycle menstruel, les chercheurs ne doutaient plus qu'ils étaient sur la piste d'un bon contraceptif. En faisant la corrélation entre les taux de libération et les niveaux de progestine dans le sang, ils pouvaient calculer le nombre et la dimension des implants nécessaires. Ceci dit, lorsqu'il s'agit de contraception pratique dans des situations réelles, les chercheurs en pharmacologie et les cliniciens doivent prévoir un assez grand nombre de réactions possibles puisque le taux auquel différentes femmes métabolisent les stéroïdes varie considérablement.

Durant les premières phases de la recherche, trois décisions avaient été prises qui ont contribué à définir le programme. La première était d'utiliser le Silastic pour l'implant car il était biocompatible (le corps ne le rejette pas) et non biodégradable (il ne se décompose pas dans le corps). La deuxième était de chercher une progestine efficace et de ne pas utiliser l'oestrogène. La troisième était de n'étudier les propriétés que des progestines qui avaient déjà été amplement testées par les compagnies pharmaceutiques — économisant ainsi le temps et l'argent nécessaires pour prouver qu'une nouvelle matière est sans danger.

À la recherche de la bonne progestine

Convaincus que leur approche était la bonne, Segal et Croxatto ont commencé à tester diverses progestines utilisées dans les contraceptifs oraux, à la recherche de substances, de taux quotidiens de diffusion, et de niveaux dans le sang qui seraient non seulement efficaces et sans danger, mais qui produiraient également des régimes acceptables de menstruation. Il fallait également établir des taux de diffusion suffisamment rapides pour être efficaces, mais pas au point d'épuiser la provision de progestines de la capsule trop rapidement.

En 1967, l'acétate de mégestrol, une progestine largement utilisée en combinaison dans des contraceptifs oraux, était devenu un candidat de premier ordre pour l'implant, et les chercheurs ont commencé à se concentrer sur la sûreté à long terme et sur les effets secondaires d'implants diffusant de faibles doses de cette hormone. Le Council fait alors l'acquisition d'une licence du fabricant de la progestine, la British Drug Houses Ltd., lui permettant d'utiliser le composé à des fins de recherche et lui accordant le droit de distribuer tout implant contraceptif qu'il pourrait développer à des gouvernements et à des programmes sans but lucratif de planning familial dans les pays en développement.

Cette année-là, le Council a dépensé environ 0,5 million d'USD sur le projet de l'implant. Pour aider le Council dans ses efforts de développement d'un contraceptif, la Ford Foundation fait alors un don de 6 millions d'USD en 1966 pour couvrir les travaux pendant 5 ans et, un an plus tard, une nouvelle somme de 1,6 million d'USD pour une colonie de recherche sur les primates dans les laboratoires de la Rockefeller University afin de tester la sûreté à long terme des implants. Grâce à des subventions de correspondance

des membres de la famille Rockefeller et de la Rockefeller Foundation, les fonds ont également permis à la division biomédicale du Council de disposer d'installations considérablement agrandies à l'université.

Il ne faut pourtant pas s'imaginer que tous ceux qui travaillaient dans le domaine du développement des contraceptifs appuyaient le projet. Il y avait pas mal de sceptiques parmi certains dirigeants de compagnies pharmaceutiques qui prétendaient que l'idée de distribuer des substances chimiques par des implants n'était pas réaliste. D'autres estimaient que le concept d'implants insérés par chirurgie ne serait jamais acceptable pour les femmes, et ils avaient même gagné à cette vue certains organismes donateurs.

Segal et ses collègues ne se sont pas laissé décourager. En 1967, ils avaient assez d'assurance quant à la sûreté et à l'efficacité du procédé grâce aux études sur les animaux pour organiser des projets pilotes impliquant des femmes volontaires. De son côté, Croxatto, de retour au Chili au terme de 2 ans comme stagiaire de recherche du Council, a poursuivi son travail sur les implants. En 1968, il signale la première expérience clinique impliquant une progestine diffusée par des capsules de silicone élastifiée, utilisant un tubage de Silastic et la progestine acétate de chlormadinone. Les capsules étaient implantées grâce à de grosses aiguilles creuses destinées à des transfusions sanguines et modifiées dans l'atelier de la clinique pour servir comme trocarts pour insérer les capsules sous la peau.

Croxatto a amorcé une Phase I, ou étude de tolérance, avec un groupe de 25 femmes volontaires, insérant des implants d'une seule capsule qui libérait de très faibles doses de la progestine. Il a eu le plaisir de constater non seulement que les femmes acceptaient facilement les capsules, mais aussi qu'elles n'avaient pas d'infections consécutives à l'implantation et, à mesure que le temps passait, qu'elles avaient des menstruations normales et aucun effet secondaire.

Mais c'est à peu près à cette époque-là que la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis a commencé à se préparer à retirer l'acétate de chlormadinone du marché à cause de résultats toxiques néfastes découlant de tests sur des chiens. Il fallait donc retirer les implants, et Croxatto et ses volontaires ont dû tout recommencer, utilisant des capsules contenant de l'acétate de mégestrol. Cette fois-ci, trois autres anciens stagiaires de recherche du Council — au Brésil, en Inde et en Italie — ont également commencé des

expériences, chacune impliquant 25 femmes. Les quatre expériences ont révélé les mêmes résultats : les doses de progestine étaient trop faibles pour offrir des niveaux acceptables de protection. Il fallait utiliser des doses plus fortes ou des progestines plus puissantes pour que la méthode soit plus efficace. Cependant, ils croyaient tous qu'implanter plus de quatre capsules ne serait pas acceptable. Ils ont eu la surprise de découvrir qu'ils se trompaient et que les femmes en général ne reculaient pas devant l'idée de recevoir plus de quatre capsules lorsque, en échange, elles obtenaient une protection efficace et de longue durée contre la grossesse.

Quand il évoque ces premières études, lorsque la recherche procédait sur une base d'essais et d'erreurs, Croxatto rend hommage à la persévérance de ces premières femmes volontaires : « Nous étions tellement angoissés lorsque la méthode ne marchait pas et que les volontaires devenaient enceintes ! Notre gratitude s'adresse à toutes les femmes qui ont participé aux diverses phases des études. C'est avec un grand enthousiasme qu'elles ont collaboré d'une manière incroyable — consignant régulièrement pendant des mois et des mois leurs menstruations et toute hémorragie, donnant de nombreux échantillons sanguins, et nous permettant de faire des biopsies. »

Développement de l'implant

Les premiers résultats de la recherche étaient tellement encourageants que Segal a décidé que l'équipe était prête à commencer la phase de développement du produit. C'est dans cet esprit que le Council a commandité l'organisation à New York, en décembre 1968, du premier atelier international sur la contraception par implants — trois ans seulement après la première expérience de Segal.

Sheldon Segal au laboratoire (début des années 1970).

Une des répercussions de cet atelier a été que le Council a accordé une subvention se chiffrant à 0,3 million d'USD pour la recherche relative aux implants — somme considérée très importante à l'époque — à des chercheurs en Autriche, au Brésil, au Chili, aux États-Unis, en Finlande, au Guatemala, en Italie, au Nigeria, aux Philippines et à Taïwan (Chine). Les études de ces chercheurs devaient porter sur des questions telles que les dosages requis ; les effets sur la métabolisation des hydrates de carbone et sur la fonction hépatique ; les taux de diffusion des hormones ; la sûreté à long terme chez les chiens, les moutons et les singes ; et l'acceptabilité pour les femmes et les hommes (à l'époque, le Council effectuait également des recherches sur l'utilité des implants pour la contraception masculine). Le Council soutenait également des stages pour des chercheurs venant de plusieurs pays afin de les former aux techniques de laboratoire qui entraient en ligne de compte dans le développement des implants. En 1969, une somme d'environ 0,5 million d'USD était de nouveau consacrée au développement du NORPLANT.

Vers le milieu de 1969, les résultats des petites expériences cliniques ont démontré qu'une dose quotidienne de 100 microgrammes diffusée par les quatre implants contenant de l'acétate de mégestrol offrait une contraception efficace sans interférer de façon appréciable avec le cycle menstruel. Toutefois, les scientifiques continuaient à espérer de réussir avec une moindre dose hormonale. Tout en poursuivant ces études sur l'acétate de mégestrol, le Council avait parallèlement pris des dispositions avec la Wyeth International (une division de l'American Home Products Corporation) pour obtenir l'accès à une progestine très puissante, le

norgestrel, dans l'espoir qu'il se diffuserait de façon satisfaisante à travers les parois des capsules de Silastic. Cela devait s'avérer une décision d'une importance énorme.

Le norgestrel, qui est infiniment plus puissant que la progestérone naturelle, est l'une des hormones les plus utilisées dans les contraceptifs oraux. L'entente conclue par le Population Council au sujet d'une licence avec la Wyeth était similaire à celle qui avait été convenue avec la British Drug Houses concernant l'acétate de mégestrol. Comme bien d'autres composés, le norgestrel vient sous deux formes, chacune étant le reflet biochimique de l'autre. Seule une de ces formes, la lévogyre (polarisation vers la gauche) est biologiquement active. Du fait que le lévonorgestrel constitue jusqu'à 50 p. cent du norgestrel ordinaire, l'utilisation exclusive de cette forme permettrait évidemment aux scientifiques d'entasser davantage de substance active pour une durée plus longue dans un moindre nombre de capsules.

Expansion de l'équipe

En 1970, la division biomédicale était devenue l'une des principales installations de recherche dans le monde, se concentrant sur des problèmes de physiologie reproductive. La réputation et la personnalité de Segal était telles, que, en tant que directeur de la division, il a été en mesure de se constituer une équipe forte et enthousiaste pour avancer

Inventer la technologie

Pour préparer les capsules pour les premiers essais, le biochimiste du Council, Dale Robertson, a dû inventer un moyen pour introduire les cristaux secs dans la minuscule ouverture des capsules relativement longues et souples. Après avoir testé diverses méthodes, y compris mélanger les cristaux en suspensions aqueuses, son technicien et lui sont tombés sur un système qui fonctionnait.

Il fallait que les cristaux soient de la bonne taille — trop gros, ils ne s'entasseraient pas convenablement dans la capsule, trop fins, ils ne glisseraient pas du tout. En insérant le bout d'un minuscule entonnoir à l'une des extrémités d'une capsule, Robertson a pu verser la quantité voulue du stéroïde pesée au préalable, et puis, par une vibration obtenue en frottant sur l'extrémité supérieure de l'entonnoir avec les dents d'un petit peigne, il a réussi à glisser les cristaux dans la capsule. Une méthode plus rapide de remplir les capsules a été élaborée au cours des premiers essais, et le peigne-vibrateur a été remplacé par des outils de gravure sur métal spécialement modifiés par un créateur d'instruments à la Rockefeller University. Les capsules pour les premiers essais avaient été fabriquées à la main par une compagnie pharmaceutique au Mexique. Encore plus tard, un procédé de fabrication à petite échelle a été mis au point et installé à l'usine d'une compagnie pharmaceutique finnoise choisie pour produire des quantités suffisantes de ces capsules pour les essais cliniques multinationaux qui devaient commencer en 1975.

plus vite vers l'objectif d'un produit pouvant aller sur le marché.

À la même époque, Segal a compris que l'achèvement du projet des implants nécessitait un effort majeur et que l'on négligeait d'éventuelles pistes pouvant mener à d'autres contraceptifs. Il a alors commencé à solliciter les points de vue de ses collègues dans de nombreux pays quant à la meilleure façon de développer de nouveaux contraceptifs tels que les implants. En réaction à leurs suggestions, il a rassemblé un groupe international de scientifiques qui travailleraient à titre de consultants du Council dans leurs propres laboratoires, dans le cadre d'un effort de collaboration, afin de poursuivre les filons prometteurs. Les membres du groupe étaient triés sur le volet : tous des médecins qui avaient déjà travaillé avec Segal, chacun situé dans une clinique de recherche, et ayant à coeur l'endocrinologie et la reproduction humaine.

Ce furent les premiers membres de l'ICCR du Council[3]. Une des raisons qui justifiait l'approche internationale était qu'il fallait acquérir de l'expérience portant sur une diversité de cultures avec des méthodes qui seraient appelées à répondre à des besoins contraceptifs à l'échelle mondiale. En mettant sur pied l'ICCR, le Population Council avait créé, en fait, un réseau international de cliniques et de laboratoires.

Les membres de l'ICCR sont convenus de consacrer une fraction appréciable de leur temps à amorcer des recherches et à enquêter sur chaque indice prometteur en matière de contraception, l'administration étant assurée par l'effectif du Council. Le concept est simple : chaque membre assume la responsabilité première d'une méthode, amorçant des études sur l'efficacité, la sûreté et le mode d'action, et collaborant avec d'autres membres sur toute recherche pouvant profiter d'un effort commun. Ainsi, tout en demeurant dans leurs propres institutions, des chercheurs parmi les plus doués dans le domaine de la contraception pourraient collaborer concrètement à de nouveaux travaux. Ces activités bénéficieraient en outre des recherches menées dans les propres laboratoires du Council et, par contrat, dans d'autres cliniques et laboratoires.

À sa première réunion en décembre 1970, l'ICCR, assuré de subventions de l'ordre de 5 millions d'USD sur les trois prochaines années des fondations Ford et Rockefeller, a sélectionné huit nouvelles méthodes potentielles de contraception pour recherche plus appronfondie. En priorité

[3] Les membres actuels de l'ICCR — Philippe Bouchard, Horacio Croxatto, Tapani Luukkainen, Daniel Mishell et Pran Talwar. Les anciens membres de l'ICCR — Elsimar Coutinho, Anibal Faundes, Julian Frick, Elof Johansson, Earl Plunkett et Regine Sitruk-Ware.

De gauche à droite, Horacio Croxatto et Alfred Moo-Young, membres de l'ICCR, et Rosemarie Thau, membre du personnel du Council.

sur la liste se trouvait un implant contraceptif réversible et de longue durée destiné aux femmes.

Du fait que le programme devait comporter des tests cliniques prolongés, des règles ont été établies pour garantir les droits et le bien-être des femmes devant participer à ces expériences. Ces règlements, énoncés en 1971, ont été actualisés depuis à mesure que les chercheurs à travers le monde prenaient davantage conscience de la nécessité de procédures rigoureuses pour assurer le bien-être des participantes. À la base de ces règlements, mentionnons la nécessité d'obtenir le consentement en connaissance de cause des patientes après leur avoir expliqué les risques et les avantages de la recherche, ainsi qu'un examen continu de la pertinence des protocoles et des méthodes utilisés pour obtenir ce consentement en connaissance de cause.

L'une des premières entreprises de l'ICCR a été un vaste programme d'études sur les diverses progestines à des doses différentes pour en éprouver l'efficacité, ce qui constituait la Phase II. En 1974, l'ICCR testait huit progestines différentes, selon 36 dosages, sur 1 100 femmes. Le but était d'identifier la progestine qui conjuguerait optimalement une grande efficacité à faible dose avec un minimum d'effets secondaires indésirables. En octobre 1974, Croxatto et sa collègue Soledad Diaz ont entamé la première expérience utilisant six capsules, chacune contenant 36 mg de lévonorgestrel. Le faible taux de diffusion du lévonorgestrel a nécessité le recours à six capsules mais, en contrepartie, il offrait la promesse d'une longue période d'efficacité. C'était là l'étude pilote du NORPLANT.

L'étude aléatoire à double insu

À la fin de 1974, l'ICCR a procédé à un examen de tous les tests pilotes ; trois bons candidats ont émergé en matière d'implants sous-cutanés — l'acétate de mégestrol, le lévonorgestrel et le norgestriénone, une autre progestine puissante. Plusieurs autres ont été éliminés soit parce que des grossesses se sont produites, soit parce que l'on a signalé qu'ils causaient des nodules aux seins chez les chiens. Le comité s'est alors entendu pour entamer un grand test clinique aléatoire à double insu, l'un des moments marquants dans le développement du NORPLANT — toute décision d'introduire une nouvelle méthode contraceptive auprès du grand public reposant en définitive sur la performance de la méthode durant les tests cliniques. De tels tests doivent être soigneusement planifiés, et les résultats être consignés avec précision et analysés de façon significative.

Comme enquêteurs en chef pour les études, le comité a choisi les directeurs de cinq cliniques de planning familial — au Brésil, au Chili, au Danemark et en Finlande combinés, en République dominicaine et en Jamaïque. Chacun devait recruter 300 femmes, pour un total de 1 500. Le tiers de chaque groupe, choisi au hasard, utiliserait l'un des trois implants de progestine — lorsque l'on recherche de petites différences sur le plan de l'efficacité parmi des méthodes très efficaces, des études au moins aussi vastes sont requises. Pour s'assurer qu'il n'y aurait pas de parti pris de la part des médecins, des scientifiques ou des bénéficiaires, personne n'était au courant de l'implant que chaque femme recevrait. L'étude était conçue pour durer un an, vu que les enquêteurs ignoraient de combien de temps l'efficacité des implants dépasserait une année.

À partir de juillet 1975, on a cherché des volontaires parmi des femmes qui fréquentaient les cinq cliniques de contraception. On les a informées en termes généraux au sujet des implants et on leur a demandé si elles étaient intéressées à participer à l'expérience. Comme c'est le cas dans de tels tests cliniques, les participantes étaient motivées non pas par de l'argent ou par d'autres récompenses matérielles, mais par la perspective de contribuer au développement d'un nouveau contraceptif, et par le soin personnel supplémentaire qu'elles recevraient durant l'expérience.

Les femmes qui manifestaient de l'intérêt étaient ensuite informées que le but de l'essai était d'en savoir davantage

« Notre approche est de conseiller aux travailleurs de la santé — qui conseillent les femmes — de ne pas trop faire la promotion du NORPLANT. La méthode ne convient pas à toutes les femmes. »
Joanne Spicehandler

sur une méthode expérimentale dont l'efficacité et les effets secondaires n'étaient pas encore clairement établis : que certaines femmes risquaient de devenir enceintes ; que certaines risquaient d'avoir des menstruations irrégulières ou des pertes, ou encore de longues périodes sans règles ; et que d'autres risquaient de connaître des effets secondaires analogues à ceux qui accompagnent les contraceptifs oraux. Les candidates devaient accepter de subir des auscultations générales et gynécologiques, et être prêtes à retourner à la clinique à des intervalles réguliers pour discuter de leurs expériences, de tous problèmes qu'elles éprouveraient, et de se soumettre à des examens médicaux. Les participantes étaient tenues de consigner quotidiennement leurs pertes menstruelles sur des calendriers spécialement conçus ; et elles devaient s'engager à ne pas avoir recours à d'autres méthodes de contraception durant l'expérience. Toutefois, elles avaient la faculté d'exiger l'extraction des implants à tout moment.

Pour s'assurer qu'ils obtiendraient de l'information significative sur l'efficacité et les effets secondaires, les enquêteurs ont appliqué des critères stricts dans le choix des participantes. Les femmes devaient avoir entre 18 et 35 ans, avoir une fécondité attestée, ne pas être enceintes ni en train d'allaiter, et avoir une vie sexuelle active. Lorsqu'une femme acceptait de participer, qu'elle répondait à tous les critères, et que ses examens étaient satisfaisants, elle était recrutée. Dans un délai d'une semaine suivant ses dernières menstruations (pour s'assurer qu'elle n'était pas enceinte), un médecin ou un clinicien procédait à l'insertion de six implants disposés en forme d'éventail sur le côté intérieur de son avant-bras. Ultérieurement, le côté intérieur du haut du bras a été jugé préférable, surtout dans le cas des femmes minces, bien que dans certains pays on continue à choisir l'avant-bras.

Le retrait de l'acétate de mégestrol

Peu après le début de l'étude, l'acétate de mégestrol était retiré du marché par son fabricant britannique car, tout comme l'acétate de chlormadinone, il avait un effet néfaste dans des études de toxicité sur les beagles. Bien que l'ICCR ne fut pas convaincu qu'il y avait suffisamment de données pour justifier l'élimination de l'acétate de mégestrol, les scientifiques n'avaient d'autre choix que de recommander l'extraction des implants en janvier 1976. Du fait que le Council avait procédé parallèlement à l'étude d'autres

progestines intéressantes, le retrait de l'acétate de mégestrol ne fut pas aussi désastreux pour le programme qu'il aurait pu l'être si les stéroïdes avaient été testés un à la fois.

En octobre 1976, on pouvait déjà constater que la durée de vie utile des implants de lévonorgestrel pourrait être de plusieurs années, alors que les implants de norgestriénone n'auraient qu'une durée de moins de 2 ans. Les enquêteurs étaient tentés de modifier les règlements pour permettre aux femmes qui avaient les implants au lévonorgestrel de les conserver plus longtemps que prévu originalement. Cependant, une extension de l'étude dans le cas de l'une des progestines compromettrait l'aspect de double insu de l'étude pour les deux méthodes d'implants. On a donc prolongé l'expérience à 15 mois pour les deux méthodes. En février 1977, on interrompait les essais d'implants en Scandinavie lorsque le taux de grossesse parmi les femmes utilisant les capsules au norgestriénone est monté en flèche.

En mai 1977, 18 mois après le début des expériences, il ressortait clairement, après avoir mesuré la quantité de stéroïdes qui restait dans les capsules après leur extraction, que l'implant au lévonorgestrel promettait une durée de vie utile de plusieurs années. De plus, sous forme d'implant, il semblait devoir trouver son rang parmi les contraceptifs les plus efficaces au monde, n'étant dépassé que par la stérilisation par intervention chirurgicale. Les taux de grossesse associés à son utilisation étaient de moins de 1/100 femmes par année. Par contre, le norgestriénone avait une durée de vie plus courte et un taux de grossesse de 3,5/100 femmes.

Convaincus que le lévonorgestrel était le meilleur candidat à une poursuite de l'étude, les chercheurs ont décodé le facteur de double insu. Les femmes qui utilisaient toujours les implants au lévonorgestrel — environ un tiers du groupe original — étaient autorisées à continuer à utiliser cette méthode si elles le souhaitaient.

Le lévonorgestrel est sélectionné

Douze années s'étaient écoulées depuis que Sheldon Segal avait imaginé pour la première fois une nouvelle méthode d'application de contraceptifs basée sur les implants de silicone élastifiée. Il se souvient du moment de la décision : « En 1977, nous avions à faire un choix entre deux excellents contraceptifs : l'un des deux, le

norgestriénone, offrait un meilleur contrôle des pertes menstruelles, mais l'autre, le lévonorgestrel, offrait une plus longue durée de vie utile et une plus grande efficacité. En outre, on disposait déjà à ce moment-là d'importantes données de toxicité animale et clinique sur l'utilisation du lévonorgestrel pris oralement car il était devenu entre temps la progestine la plus utilisée au monde dans les contraceptifs oraux. Nous avons donc décidé de continuer avec le lévonorgestrel ».

Jusque-là, les capsules étaient simplement connues comme des implants au lévonorgestrel. C'est Harold Nash — recruté en 1970 par Segal pour coordonner les efforts du Council en matière de développement de contraceptifs, après une carrière de 16 ans dans l'industrie pharmaceutique — qui a emprunté une syllabe à chacun des mots et qui a baptisé la nouvelle méthode le NORPLANT. Le nom est resté et, en 1979, le Council l'a fait enregistrer comme sa marque de commerce pour les implants de contraceptifs sous-cutanés.

La décision du Population Council d'aller de l'avant avec les capsules de lévonorgestrel ne signifiait pas qu'il allait arrêter d'essayer de développer de meilleurs implants. Même avant que les premières études cliniques ne démontrent l'efficacité d'une série de six capsules contenant du lévonorgestrel, les travaux avaient commencé sur une deuxième génération d'implants — une version à deux tiges connue sous le nom de NORPLANT-2 — qui seraient tout aussi efficaces.

Dans la première version du NORPLANT, le stéroïde est contenu dans un tube creux de Silastic ; l'idée qui était à la base du NORPLANT-2 était de répartir le lévonorgestrel uniformément dans une tige pleine de Silastic. En principe, les tiges constituent un système supérieur car elles contiennent une plus grande quantité de stéroïdes par unité de longueur d'implant, de façon à ce que deux implants seulement soient nécessaires plutôt que six. Cela facilite l'insertion et l'extraction, et fait le bonheur de l'utilisatrice. En outre, le processus de fabrication devrait être moins onéreux du fait qu'il requiert un moindre apport de main-d'oeuvre.

Alors que l'on testait diverses dimensions et formulations des tiges et des stéroïdes, le problème de la conception d'une méthode pratique pour les fabriquer a été confié à un biochimiste du Council, Dale Robertson, qui avait auparavant inventé une technique pour insérer les cristaux secs de lévonorgestrel dans des segments de tubage de Silastic pour créer les capsules de NORPLANT première version. Cette nouvelle mission s'est avérée beaucoup plus problématique.

Robertson a d'abord fabriqué des tiges homogènes en mélangeant le stéroïde avec de l'Élastomère 382, qui contient de la silice finement réduite comme renforcement — les tiges devaient être assez solides pour ne pas se briser durant leur extraction. Le mélange était pressé dans un moule spécialement conçu, permettant de fabriquer 100 tiges à la fois. Bien que la silice ait renforcé les tiges, elle augmentait malheureusement aussi sa viscosité et la méthode ne fut pas un succès.

Dale Robertson fabrique les tiges de NORPLANT-2 en injectant dans un moule un mélange de lévonorgestrel et de Silastic.

Le bourrage à la silice occupait une telle proportion des tiges qu'il ne restait qu'environ 25 % de l'espace pour le stéroïde, limitant ainsi la durée de vie utile des implants. De plus, lorsqu'on les a essayées sur des femmes, on a constaté que les tiges libéraient une dose importante au début, qui chutait brusquement et continuait à diminuer avec le temps. Incorporer suffisamment de stéroïdes pour durer plusieurs années signifiait que les femmes recevraient au début de l'expérience des doses beaucoup plus importantes que les chercheurs ne jugeaient prudent. Pour compliquer davantage les choses, les tiges avaient tendance à se briser durant leur extraction.

Robertson attribue à une conversation qu'il a eue avec Howard Tatum, l'inventeur du stérilet Copper-T, l'idée qui a permis de résoudre ces problèmes. Ils fabriqueraient des tiges ne contenant pas de bourrage, libérant ainsi davantage d'espace pour les stéroïdes, et ils les envelopperaient plutôt dans une très fine gaine de pur Silastic. C'était la bonne idée. La gaine, que la Dow Corning fabrique selon les spécifications du Council, a permis non seulement de pouvoir extraire les tiges, mais elle a également servi comme « compteur » du stéroïde — qui constitue maintenant jusqu'à 50 % du poids de la tige — de façon à ce qu'il se diffuse à un taux plus constant. Étant donné que les tiges contenaient de plus grandes concentrations de stéroïdes que les capsules, et diffusaient la substance à des rythmes et à des taux d'hormone dans le sang plus élevés par centimètre de longueur, l'ICCR espérait qu'un plus petit nombre de tiges serait requis pour demeurer efficace pendant plusieurs années.

À ce stade-là, les chercheurs se doutaient que le rythme de diffusion de la dose par le système de six capsules était pratiquement optimisé. À la suite de la présentation de Robertson sur les expériences avec les tiges lors d'une réunion de l'ICCR, l'on a suggéré que, étant donné le dosage beaucoup plus considérable dans les tiges, un total de 8 cm sous forme de tige devrait être considéré comme l'équivalent de la norme courante de 18 cm sous forme de capsules. Cela signifiait que deux tiges de 4 cm pourraient remplacer six capsules de 3 cm. L'ICCR a décidé de tester cette hypothèse.

Essais comparatifs

En 1982, un essai comparatif de six capsules de NORPLANT et de deux tiges de NORPLANT-2 commence au

Chili, aux États-Unis, en Finlande, en République dominicaine et en Suède. Si les essais se déroulaient comme prévu, et que le NORPLANT-2 s'avérait aussi efficace que le NORPLANT, les scientifiques du Council pourraient présumer que les tiges — étant plus pratiques et à meilleur marché — deviendraient la méthode la plus acceptée et la plus utilisée. En 1986, les données issues des études cliniques ont démontré que les tiges de NORPLANT-2 étaient supérieurement efficaces. La dose diffusée étant la même que celle du NORPLANT, les effets secondaires seraient les mêmes. Par conséquent, le Council a décidé de soumettre le NORPLANT-2 à l'approbation de la FDA des États-Unis.

À la 4^{e} année des essais comparatifs, il a fallu admettre que les deux versions du NORPLANT n'avaient pas la même efficacité. Jusqu'à la fin de la 3^{e} année d'utilisation, le taux de grossesse pour les deux méthodes était le même — moins de 1 femme/100. Pourtant, durant la 4^{e} année, le taux de grossesse parmi les utilisatrices des tiges est devenu inquiétant et insupportablement élevé, supérieur à 6 femmes/100. En 1986, le Council a ordonné aux enquêteurs dans les pays où avaient lieu les essais comparatifs d'extraire toutes les tiges de NORPLANT-2 à la fin de la 3^{e} année.

Les essais comparatifs ont présenté au Council, au fabricant, aux enquêteurs et aux organismes associés une nouvelle série de circonstances : il y avait à présent deux méthodes de NORPLANT, l'une étant bonne pour 5 ans, l'autre pour 3 ans seulement. Le Council a continué à compiler les données pour la demande soumise à la FDA concernant le NORPLANT-2, convaincu qu'il y aurait un marché pour les deux versions. C'est alors que, en juillet 1987, le calendrier de développement du NORPLANT était confronté à un autre coup dur — la Dow Corning a annoncé qu'elle cesserait de fabriquer l'Élastomère 382 de type médical, c'est-à-dire le matériel utilisé pour fabriquer les tiges.

La nécessité de modifier le NORPLANT-2

La décision de la Dow Corning était motivée par une exigence de l'Agence de protection de l'environnement (EPA) des États-Unis de procéder à des tests supplémentaires sur les animaux. Des études en laboratoire avaient démontré que l'acide éthyl-2-hexanoique, un composant du catalyseur utilisé dans la vulcanisation de l'élastomère, causait des tumeurs hépatiques chez les rats et les souris lorsqu'il était administré à des doses extrêmement élevées. Les rongeurs développaient des tumeurs lorsqu'on les exposait à

des doses de 9 millions de fois supérieures (en fonction du poids corporel) à celles auxquelles une femme pourrait être exposée en utilisant le NORPLANT-2.

La Dow Corning estimait que la poursuite de l'utilisation de cet ingrédient ne comportait pas de risque significatif à la santé humaine. Cependant, elle a informé le Council du fait qu'elle avait établi que « compte tenu du volume des ventes courantes et futures, il n'était plus possible de justifier le temps et les ressources projetés pour des tests supplémentaires ».

Le Council a alors immédiatement entrepris un examen sur la sûreté des tiges de NORPLANT-2 pour les utilisatrices. Des experts indépendants en médecine, en biochimie et en toxicologie ont étudié les données sur l'élastomère. Tant les experts que le Council sont tombés d'accord que l'infime quantité de cet ingrédient qui pourrait être contenue dans les tiges de NORPLANT-2 ne présente aucun risque pour les femmes qui utilisent la méthode. Fin 1987, un groupe de consultants en toxicologie de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a également conclu que « la quantité maximale [du composé dans le NORPLANT-2] à laquelle les femmes seraient exposées ne présente aucun risque toxicologique pour les humains ». De son côté, la FDA a également publié une déclaration selon laquelle elle n'avait aucune objection à la poursuite des études alors en cours concernant le NORPLANT-2.

Le Council a décidé de poursuivre ses essais cliniques et de pré-introduction là où des approvisionnements suffisants de NORPLANT-2 existaient, mais de ne pas commencer de nouveaux essais. Il n'était pas nécessaire d'extraire les tiges déjà implantées. Entre temps, on essayerait de modifier les tiges en ayant recours à un élastomère différent et, parallèlement, on avancerait le plus vite possible pour solliciter l'approbation du NORPLANT sous forme de six capsules aux États-Unis. Fin 1989, les tiges étaient reformulées en utilisant un autre élastomère et l'on a établi un calendrier d'essais cliniques comparatifs portant sur l'efficacité et devant se dérouler durant la première moitié de 1990.

Demande d'homologation

C'est en août 1988 que la FDA a répondu favorablement à la demande d'approbation du NORPLANT qui avait été présentée par le Council. À une audience publique en avril 1989, le Advisory Committee on Fertility and Maternal

Health Drugs de la FDA avait unanimement recommandé que la distribution du NORPLANT soit approuvée.

La préparation de la demande s'est avérée une tâche herculéenne, partiellement à cause des énormes quantités de données que le programme avait accumulées d'un peu partout dans le monde, mais également du fait que la FDA avait considérablement augmenté ses exigences en matière de données et d'analyse de données au cours des deux décennies du développement de l'implant. Les changements les plus radicaux se sont produits en 1979 en vertu de la loi des Good Clinical Practices, qui exigeait un niveau de documentation plus important qu'auparavant. Le Council ayant sous-estimé le temps nécessaire pour fournir ce supplément de documentation, la préparation de la demande a pris plus de temps que prévu. Une grosse compagnie pharmaceutique peut employer une centaine de personnes pour regrouper et préparer l'information requise pour une demande d'homologation d'un nouveau médicament. Par contre, le gros du travail pour la demande d'homologation du NORPLANT a été effectué par un petit groupe d'employés du Council, avec une certaine assistance de la Wyeth International.

La FDA exige l'inclusion de toutes les données pouvant avoir une quelconque incidence sur la sûreté et l'efficacité du médicament. La demande d'homologation du NORPLANT comportait des données issues des essais cliniques ou des évaluations de pré-introduction dans 44 pays. Les rapports très détaillés couvraient six essais différents de la Phase III, dont trois constituaient des études multinationales. Parmi les établissements participants, trois étaient situés aux États-Unis. La demande d'homologation, qui rendait compte de plus de 55 000 femmes qui ont accepté le NORPLANT, occupait plus de 56 volumes et il a fallu plusieurs années pour la compléter. Harold Nash, chercheur principal, et Irving Sivin, adjoint principal et biostatisticien, ont dirigé l'équipe qui a préparé la demande d'homologation. L'examen et l'approbation de la FDA prennent ordinairement de 18 à 30 mois — en supposant que tout aille bien et que l'on n'exige pas un complément d'information. On espère obtenir l'approbation de la FDA en 1990.

Harold Nash (à gauche) et Irving Sivin avec la demande d'homologation du NORPLANT à la FDA.

Choix du fabricant

Du fait de son expérience antérieure lors de l'introduction des stérilets, le Council avait eu l'occasion de découvrir que l'existence d'un trop grand nombre de

cessionnaires complique un programme et rend plus difficile la coordination de la formation et de l'information. Il y en avait huit dans le cas des stérilets Copper-T ; il n'y en aurait qu'un seul pour le NORPLANT. Ce qu'il fallait au Council, c'était une compagnie réputée qui collaborerait avec lui pour garantir des approvisionnements sûrs et un mode d'introduction ordonné.

Lorsque le Council s'est mis à la recherche d'un fabricant de produits pharmaceutiques pour livrer le nombre limité d'implants nécessaires pour les essais cliniques internationaux qui devaient commencer en 1975, plusieurs firmes étaient en lice, dont la compagnie Leiras Medica, la deuxième maison pharmaceutique de Finlande. La Leiras a été choisie car elle répondait à ces critères, et parce qu'elle participait déjà au réseau mondial de distribution du stérilet Copper-T 200 du Council ainsi qu'à la fabrication de contraceptifs oraux contenant du lévonorgestrel.

Lorsque le moment est venu d'opérer l'introduction à grande échelle du NORPLANT plusieurs années plus tard, la Leiras a exprimé de l'intérêt à continuer à fabriquer l'implant. Cela faisait l'affaire du Council car il était satisfait de la performance ainsi que de l'attitude de la compagnie. L'accord de cession conclu par les parties allait promouvoir la disponibilité du NORPLANT dans les pays en développement, en plus des pays industrialisés où la Leiras poursuivrait activement l'homologation et la distribution. Pour ce qui est de la distribution du NORPLANT aux États-Unis et au Canada, le Council en a cédé les droits à la Wyeth–Ayerst Laboratories.

Le Council s'était rendu compte qu'il lui fallait l'expérience d'une entreprise du secteur privé comme la Leiras, dotée d'une capacité de se lancer dans la fabrication et dans la production à grande échelle pour une distribution mondiale. Comme la plupart des compagnies pharmaceutiques, la Leiras avait fort peu d'expérience dans le Tiers-Monde, mais, étant donné l'étendue du travail du Council dans les pays en développement, les forces des deux organisations se compléteraient bien. Dès le début, les deux entités ont étroitement collaboré à l'introduction du NORPLANT.

Historique du développement des implants NORPLANT

1966 Le programme de recherche et de développement commence dans les laboratoires du Center for Biomedical Research du Population Council.

1968 Premier rapport à Santiago du Chili sur une expérience clinique utilisant une progestine diffusée à partir de capsules de silicone élastifiée.

1974 Développement d'un système de diffusion d'une substance à partir de six capsules de Silastic. Les premières études cliniques commencent au Chili.

1975 Amorce multinationale des essais de la Phase III dans six pays : Brésil, Chili, Danemark, Finlande, Jamaïque et République dominicaine. L'étude de pharmacologie clinique commence aux États-Unis. Les essais sont contrôlés par l'ICCR du Population Council.

1980–1982 Les essais de pré-introduction commencent en Colombie, en Égypte, en Équateur, en Inde, en Indonésie, en Suède et en Thaïlande, et les études de la Phase II/III commencent aux États-Unis.

1982 Les essais comparatifs du système à six capsules du NORPLANT et du système à deux tiges du NORPLANT-2 commencent au Chili, aux États-Unis, en Finlande, en République dominicaine et en Suède.

1983 La compagnie Leiras Pharmaceuticals, de Turku, en Finlande, obtient le droit de fabriquer sous licence et de distribuer les implants NORPLANT. La Finlande devient le premier pays à accorder l'approbation réglementaire aux capsules de NORPLANT.

1984 L'OMS évalue la méthode NORPLANT en réponse à une demande d'évaluation technique qui lui a été soumise par le FNUAP. L'OMS conclut que les implants NORPLANT sont « une méthode efficace à long terme et réversible de contrôle de la fertilité ... convenant particulièrement aux femmes qui souhaitent disposer d'une période prolongée de protection contraceptive ».

1984–1985 Les essais de pré-introduction commencent au Bangladesh, en Chine, au Ghana, en Haïti, au Kenya, au Népal, au Nigeria, aux Philippines, à Singapour, au Sri Lanka et en Zambie

1985 La Suède devient le deuxième pays à approuver la commercialisation des capsules de NORPLANT. La Fédération internationale pour le planning familial (FIPF) inclut le NORPLANT dans sa liste des moyens mis à la disposition de ses affiliés.

1986 Les capsules de NORPLANT sont approuvées par l'Équateur, l'Indonésie, la République dominicaine et la Thaïlande.

1987 Les capsules de NORPLANT sont approuvées par la Chine, la Colombie, le Pérou et le Venezuela. Des évaluations de pré-introduction sont en cours en Bulgarie, en Corée du sud, en Malaisie, au Mexique, au Pérou, en République fédérale allemande, au Salvador, au Sénégal, à Taïwan (Chine), en Tunisie, en URSS et au Venezuela.

1988 Le Chili et le Sri Lanka approuvent les capsules de NORPLANT. Une demande d'approbation de la méthode à six capsules est présentée à la Food and Drug Administration des États-Unis.

1989 Le Kenya approuve la distribution du NORPLANT. Avant la fin de l'année, plus de 55 000 volontaires dans 44 pays ont accepté le NORPLANT dans le cadre d'essais cliniques ou de pré-introduction.

1990 L'approbation de la Food and Drug Administration des États-Unis est attendue.

Partie II
L'introduction du NORPLANT

Plans, priorités et partenaires

Une fois la recherche et le développement du NORPLANT essentiellement achevés, le Population Council a voulu s'assurer que l'introduction du nouveau contraceptif se ferait avec justesse, de façon équilibrée et en tenant compte des facteurs culturels.

Les expériences passées avec la Boucle de Lippes et le Copper-T 200 avaient mis en relief les dangers de la promotion hyper-zélée d'un dispositif sans fournir une information adéquate. L'importance de ces leçons avait été soulignée par Bernard Berelson, alors président du Council en 1966.

Il rappelait comment les femmes qui ne disposaient pas d'assez d'information avaient tendance à interrompre l'utilisation d'un nouveau contraceptif face à des difficultés, même mineures, et à encourager d'autres femmes à en faire autant. « Dans le débordement d'enthousiasme initial au sujet d'une méthode qui était à la fois neuve et pleine de promesses, on a trop insisté sur l'accélération des travaux, et pas assez sur l'information à communiquer aux femmes au sujet des difficultés qu'elles risquaient d'éprouver au cours des deux premiers mois après l'introduction d'un stérilet ».

« La *qualité du service* est d'une importance critique

Dans une clinique brésilienne, une femme montre ses implants à des amies.

lorsque l'on introduit une méthode nouvelle et peu connue. En deux mots, malgré l'importance de déboucher sur une méthode satisfaisante, il n'en est pas moins important que les femmes obtiennent une véritable compréhension de ce à quoi elles peuvent s'attendre. »

Bien que le Council, d'autres organisations non gouvernementales, et les programmes gouvernementaux de planning familial aient retenu les leçons des premières expériences avec le stérilet, nul organisme sans but lucratif n'avait jamais essayé d'introduire un nouveau contraceptif d'une façon aussi globale, en étant attentif aux préoccupations de l'utilisatrice, en livrant de l'information, et en offrant des stages de formation.

En 1982, alors que l'on envisageait d'introduire le NORPLANT, le Council a formulé une politique en vue d'encourager l'avènement d'un plan global, intégré et à long terme pour l'introduction systématique à travers le monde des contraceptifs développés par lui. Le but était d'atteindre les plus amples niveaux possibles de distribution et d'utilisation des contraceptifs du Council, tout en s'assurant de critères élevés de contrôle de la qualité, d'une utilisation adéquate, d'une dissémination de l'information et d'une procédure clinique. La politique avait été approuvée par le Conseil des fiduciaires du Population Council avant que la FDA n'ait autorisé la commercialisation du stérilet Copper-T 380A, et alors que l'on envisageait l'introduction du NORPLANT.

La responsabilité pour l'introduction de ces deux nouveaux contraceptifs a été attribuée à la division des programmes, dirigée par le vice-président du Council, le Dr George Brown, un médecin spécialisé en santé publique et un ancien directeur de la Division des sciences de la santé du CRDI. Les employés de la division des programmes ne manquaient pas d'expérience en matière d'aide technique aux pays en développement, mais ils n'avaient jamais auparavant introduit un nouveau contraceptif à des fins de commercialisation et de distribution. À présent, il leur fallait déterminer notamment le moment où se terminait le développement et où commençait la phase d'introduction. Ils ont alors convenu que, bien que la recherche sur la méthode se poursuivrait, la transition serait déclenchée lorsqu'un produit atteindrait la phase de commercialisation dans le pays de fabrication.

Il leur fallait également reconnaître et confronter le fait inévitable que des décisions qui avaient été déjà prises durant la phase de la recherche et du développement du NORPLANT

avaient des répercussions qui influençaient un bon nombre de décisions relatives à la phase de l'introduction. Ainsi, le choix d'un implant qui ne se désintégrerait pas dans le bras d'une femme permettrait de donner à celle-ci la faculté de le faire extraire si elle le souhaitait, peu importe la raison. Ce choix nécessiterait un accès facile pour toutes les utilisatrices du NORPLANT à une clinique où l'extraction pourrait se faire : par voie de conséquence, cela soulevait de nombreux problèmes de logistique, telle la nécessité de former des travailleurs des services de santé pour qu'ils maîtrisent les techniques d'insertion et d'extraction, et de les sensibiliser aux inquiétudes des femmes à l'égard de la méthode. Le Council a établi des centres internationaux de formation à l'intention des fournisseurs du NORPLANT, il a commandité la préparation et la production de textes documentaires s'adressant à différents auditoires, et il a décidé d'effectuer une grande série de tests de pré-introduction soigneusement planifiés, contrôlés et appuyés pour produire des données et une expérience propres à chaque pays aux fins des demandes d'approbation réglementaire.

En bâtissant sur l'expérience de ses propres employés relative aux pays en développement et en s'inspirant des compétences accumulées dans le secteur privé de l'industrie pharmaceutique, la division des programmes a commencé à chercher de nouvelles façons — et de nouvelles personnes — pour transférer cette expérience vers le secteur sans but lucratif où les ventes ne constitueraient pas la considération première.

Forrest Greenslade, biochimiste bénéficiant de nombreuses années d'expérience dans l'industrie pharmaceutique, se joignait au Council en 1982. Il a contribué à tracer

Forrest Greenslade (au centre) lors d'une réunion des collaborateurs du NORPLANT.

un plan intégré pour l'introduction d'un contraceptif par l'intermédiaire du secteur des organisations sans but lucratif. Le plan reflétait les consultations qui avaient eu lieu avec des scientifiques dans les pays en développement et avec des collègues dans d'autres organismes internationaux ainsi que la tenue de nombreuses réunions interdivisionnaires au sein même du Council.

George Brown raconte que « il nous fallait réfléchir de bout en bout à ce que nous pouvions faire et jusqu'où nous pouvions aller en tant qu'organisation sans but lucratif, en collaboration avec une compagnie pharmaceutique privée et avec le vaste réseau des gouvernements, institutions, organismes charitables et autres agences techniques dans les pays en développement avec lesquels nous devions travailler. Nous avions effectivement mis au point une stratégie, mais nous n'étions pas absolument certains qu'elle fonctionnerait dans les faits ».

Le plan stratégique

Le plan stratégique est un document détaillé et complexe. Il ne se contente pas de reconnaître l'importance de la collaboration entre les secteurs public et privé, mais il énonce également les nombreuses étapes à franchir en vue d'intégrer le NORPLANT dans le réseau de planning familial d'un pays.

Par exemple, une section couvre la fabrication, l'obtention des approbations réglementaires locales, et les dispositions à prendre pour la commercialisation et la distribution — essentiellement les responsabilités de la Leiras Pharmaceuticals en tant que cessionnaire du Council pour le NORPLANT. La Leiras s'occupait également de la distribution des implants par l'intermédiaire des programmes publics aussi bien que par les réseaux commerciaux.

Une deuxième section découle des efforts de recherche et de développement de l'ICCR. Elle couvre également la création de centres internationaux de formation pour développer une expertise clinique, former des cliniciens et des conseillers, et effectuer des tests de pré-introduction sur le terrain. À mesure que les programmes propres à chaque pays se préparent pour une utilisation généralisée des implants, des lignes directrices sont énoncées en vue de l'intégration du NORPLANT dans des services de planning familial, et un cours détaillé de formation est préparé.

Une troisième section couvre l'information à livrer sur la

« Plus la distribution s'étendra, plus le Council aura de la difficulté à contrôler et à influencer la manière dont le NORPLANT est administré. Il est indispensable que le Council adhère à tous les éléments du plan stratégique qui portent sur l'utilisation, à savoir : la formation sur place des travailleurs de la santé ; recueillir les données ; et être à l'écoute des besoins et des points de vue des utilisatrices. »
Forrest Greenslade

« Il y en a qui se souviennent du développement du NORPLANT comme d'une succession d'étapes sans accrocs ; en fait, les impasses et le doute ne nous ont pas épargnés. »
Wayne Bardin

méthode à différents groupes — fonctionnaires du ministère de la santé, groupes de femmes et professionnels de la pratique médicale — ainsi que la documentation spéciale qu'il faut créer à l'intention des utilisatrices et de leurs familles et de tous ceux qui prodiguent des soins de santé.

Parmi ses autres buts, le plan prévoit également la coordination d'un vaste effort de collaboration parmi les scientifiques, les organismes charitables, les organisations internationales et les programmes de planning familial. À mesure que le programme gagnait de la maturité et que le NORPLANT était approuvé dans plusieurs pays, des stratégies détaillées étaient mises au point pour aider les programmes de planning familial à gérer l'expansion des activités, de la formation et de la supervision, et à obtenir des approvisionnements.

Une stratégie qui évolue

Le plan stratégique a évolué en parallèle avec le programme d'introduction du NORPLANT, s'adaptant aux conditions dans les pays en développement, comme nous l'illustrons dans les exemples suivants.

- Le counselling a toujours été une partie importante du programme. Cette priorité a même augmenté lorsque la recherche a établi que des conseils et une information adéquats augmentaient la satisfaction des utilisatrices.
- La découverte du fait que les femmes dans certains pays étaient confrontées à des obstacles pour faire extraire les implants a obligé l'équipe à développer de nouvelles approches pour s'assurer que l'accès à l'extraction sur demande était garanti.
- Lorsque les données émanant d'un pays asiatique ont révélé qu'un nombre surprenant de femmes avaient des infections à l'endroit de l'insertion, les employés du Council sur le terrain ainsi que les enquêteurs dans le pays ont repris en main la formation de certaines des personnes qui offraient le service avec une attention particulière aux conditions d'asepsie.

En somme, la capacité du plan à s'adapter aussi bien et à réagir à des problèmes inattendus donnent la pleine mesure de sa validité.

Contrairement aux espérances, la transition d'une phase à l'autre — développement, introduction et intégration dans des programmes de planning familial — ne s'est pas faite

sans accrocs, et cela pour deux raisons que l'on n'avait pas prévues lors de l'élaboration du plan stratégique. L'une des circonstances concernait le retard que l'on a accusé à faire la demande d'homologation auprès de la FDA. Ce retard a signifié que l'USAID n'a pas pu distribuer le NORPLANT, même lorsque des programmes de planning familial le lui demandaient, car elle n'est autorisée à distribuer que des produits dont la commercialisation est approuvée par la FDA. Par conséquent, les programmes dans les différents pays où l'on était prêt à commencer l'utilisation généralisée des implants ont dû réduire leurs efforts.

Un autre événement qui est venu déranger le calendrier d'introduction a été l'échec du NORPLANT-2, la version à deux tiges que l'on croyait devoir être la méthode la plus globalement utilisée. Bien que la plupart des pays aient fait l'expérience des deux versions du NORPLANT, quelques-uns des programmes avaient choisi de n'effectuer de tests cliniques qu'avec les tiges seulement ou de retarder l'introduction jusqu'à ce que les tiges soient disponibles.

Organisation d'une infrastructure de gestion

L'équipe d'introduction rassemblée par la division des programmes réunit des spécialistes de la santé de la mère et de l'enfant, des groupes d'action de femmes, de la documentation et de la recherche en sciences sociales. L'équipe constitue une infrastructure de gestion centrale qui s'occupe au jour le jour de coordination, de planification, d'actions ponctuelles et de solution de problèmes pour garantir l'intégrité de l'orientation et de l'échéancier du programme d'introduction. Elle reste en contact avec le fabricant pharmaceutique, les organismes participants, les consultants et les donateurs, tout en surveillant le développement et le déroulement des essais de pré-introduction, de la formation, de la recherche sur les utilisatrices et de la documentation.

Deux groupes consultatifs internes appuient le programme. Le NORPLANT Working Group comprend cinq spécialistes de la gestion et de la santé publique issus de la division des programmes et quatre scientifiques du Center for Biomedical Research. Le Working Group se concentre sur des questions relatives au déroulement des essais de pré-introduction, au regroupement des données, à l'interaction avec le fabricant, aux questions scientifiques et médicales, et au transfert de technologie. Les membres de l'autre groupe, le NORPLANT User Perspective Committee, se recrutent autant dans la division des programmes que dans la division de la

recherche. Ils s'occupent des questions relatives aux rôles et au statut des femmes dans les pays en développement.

L'Office des communications du Council collabore avec les deux comités afin de produire et de coordonner les documents types et de diffuser l'information. Les employés sur le terrain jouent un rôle critique dans l'établissement et le maintien des relations avec les institutions et les ministères dans les pays en développement ; trois associés médicaux à plein temps — en Asie, en Amérique latine et en Afrique subsaharienne — visitent régulièrement les cliniques et les programmes, surveillant les essais, faisant office de consultants pour résoudre les problèmes, et encourageant les efforts de recherche et de formation.

Un réseau de collaborateurs

Le Council a réussi à étendre le rayon d'action de son propre personnel et la portée de ses ressources en tissant des liens de collaboration avec d'autres organisations. Plusieurs organismes participants ont fait partie de l'équipe d'introduction, contribuant à superviser les essais de pré-introduction, préparant de la documentation pour les utilisatrices et pour la formation, et établissant une base de données mondiale. Trois organisations en particulier ont joué des rôles de premier plan.

- Family Health International (FHI), un des plus grands réseaux scientifiques internationaux pour l'évaluation

Un atelier international au siège du FHI (de g. à d., Maria Margarita Diaz, du Brésil, Albert Collison, du Ghana, Sandor Balogh, du FHI, et Emmanuel Dow, du Ghana).

des nouvelles techniques contraceptives, gère et analyse les essais de pré-introduction à grande échelle du NORPLANT dans le Tiers-Monde.

- Le Program for Appropriate Technology in Health (PATH), qui se consacre à l'amélioration de l'efficacité, de la sûreté, de la disponibilité et de l'acceptabilité des produits de santé dans les pays en développement, contribue à la préparation de documents types pour diffuser l'information au sujet du NORPLANT à l'intention des utilisatrices et des travailleurs de la santé, et il coordonne la mise à l'épreuve des stages de formation.
- La Association for Voluntary Surgical Contraception (AVSC) aide le Council à mettre sur pied des programmes de formation portant sur les procédures cliniques du NORPLANT.

La Leiras Pharmaceuticals est également un collaborateur clé qui travaille étroitement avec le Council pour obtenir les homologations dans les divers pays et pour établir les réseaux de distribution ; la Wyeth-Ayerst, brevetée par le Council pour la distribution aux États-Unis et au Canada, apporte également une contribution non négligeable.

Les employés du Council ont également établi des rapports avec trois organisations internationales dont la collaboration a été critique — l'OMS, le FNUAP et la FIPF. Le programme du NORPLANT a certainement gagné beaucoup de points lorsqu'une évaluation de sa méthode a été faite par le Programme spécial de recherche, de développement et de formation à la recherche en reproduction humaine de l'OMS. À la demande du FNUAP, l'OMS a examiné l'information clinique et préclinique du nouveau contraceptif, et elle a conclu, début 1984, que « le NORPLANT est une méthode efficace, de longue durée et réversible de contrôle de la fécondité. Son utilisation est acceptable dans des programmes de planning familial, de concert avec d'autres préparations et procédés contraceptifs actuellement disponibles, étant donné qu'il constitue une option majeure pour les femmes qui souhaitent une protection contraceptive de longue durée ».

Tout au long du programme d'introduction, l'OMS est restée en relation étroite avec le Council, partageant de l'information sur des questions relatives à la santé et contribuant à la préparation d'une publication de type global pour guider les pays souhaitant intégrer le NORPLANT dans leurs programmes de planning familial. L'OMS assure

également la gestion d'une évaluation pré-introductoire du NORPLANT en Tunisie, et elle collabore avec le Council et avec le FHI dans le cadre d'une surveillance à long terme pour détecter toute conséquence néfaste et inattendue de la méthode. Autrefois, c'était essentiellement au hasard que les effets non souhaités d'un produit étaient détectés, souvent bien des années après son introduction.

Depuis 1984, le FNUAP a apporté un soutien financier ainsi que des encouragements aux principales activités d'introduction du NORPLANT. Le FNUAP a également fait l'acquisition de provisions d'implants pour les évaluations de pré-introduction dans les pays en développement. Il s'agit là d'une contribution importante, puisque tant que le NORPLANT n'aura pas reçu l'approbation de la FDA, l'USAID ne peut fournir des implants qu'à des fins de recherche. Une fois le NORPLANT approuvé, on s'attend à ce que l'USAID, qui a joué un rôle significatif dans le programme de recherche et de développement des implants, en devienne un important distributeur. L'USAID a également contribué à des projets de recherche au niveau des pays et a fourni un appui financier et conceptuel à la gestion du programme.

La FIPF, dont des affiliés appliquent des programmes de planning familial dans 120 pays, a régulièrement été tenue au courant des développements de la méthode au cours des années. En 1985, la FIPF a demandé des renseignements détaillés pour vérifier si le NORPLANT méritait d'être mis à la disposition de ses affiliés. Au terme d'une présentation faite par le Council devant l'International Medical Advisory Panel de la FIPF, celle-ci a accepté d'inclure le NORPLANT dans sa liste de produits à distribuer, créant ainsi un mécanisme de distribution mondiale des implants à l'intention de ses affiliés.

La FIPF a soutenu l'approche ponctuelle choisie par le Council, qui exige qu'avant que l'organisation n'expédie des provisions de NORPLANT à ses affiliés, la méthode doit avoir été approuvée pour distribution par l'organisme de réglementation du pays en question, et un nombre suffisant de travailleurs de la santé doivent avoir été officiellement formés aux techniques d'insertion et d'extraction des implants et à offrir des conseils adéquats.

Levée de fonds

En 1982, le Council avait déjà dépensé plus de 10 millions d'USD sur la recherche et le développement du NORPLANT. Ses principaux donateurs pour cette phase du

programme avaient été diverses fondations américaines ainsi que l'USAID, le FNUAP et le CRDI. Le programme d'introduction coûterait au moins 6 millions d'USD durant les trois premières années, le financement étant assuré par le CRDI, la Hewlett Foundation, l'USAID et le FNUAP.

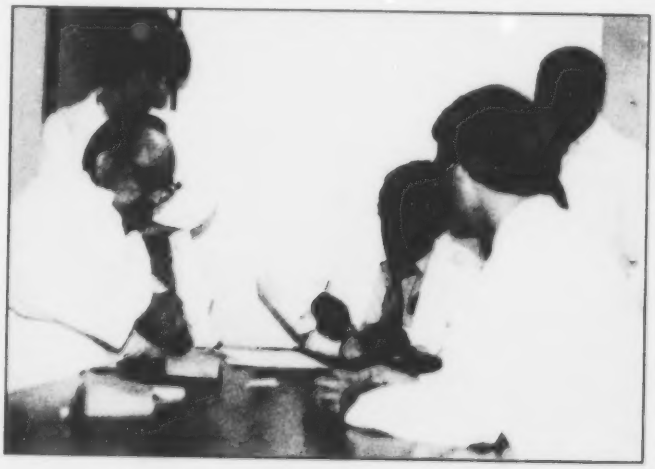
Pour un organisme sans but lucratif tel que le Council, rassembler des fonds est véritablement problématique. Ainsi, dans le cas d'un programme fortement intégré comme celui de l'introduction du NORPLANT, il faut financer non seulement les projets dans les pays en développement, mais aussi les postes budgétaires du Council pour le personnel de soutien et les cadres. Chaque organisme donateur a ses propres priorités. Chacun souhaite que ses ressources restreintes ciblent des pays en développement ou des personnes. Heureusement, grâce à un programme intensif de contacts personnels et de rencontres afin de convaincre les organismes donateurs internationaux de l'importance d'un programme d'introduction organisé, le Council a été en mesure d'obtenir les ressources voulues pour financer son infrastructure de gestion aussi bien que des projets spécifiques.

Le programme de base

Bien que le NORPLANT soit facile à insérer et à extraire, ces opérations ne doivent pas être effectuées par du personnel médical sans aucune formation à cet effet. Ce n'est que par l'expérience directe qu'un médecin ou qu'un auxiliaire paramédical pourra apprécier la délicatesse de la technique, apprendre la manipulation correcte de la longue aiguille utilisée pour insérer les capsules, et se familiariser avec les problèmes potentiels de l'extraction lorsque les implants sont insérés trop profondément. Le PIACT (Program for the Introduction and Adaptation of Contraceptive Technology) américain a inventé un « bras » artificiel permettant aux cliniciens de s'exercer à insérer et extraire les capsules. L'insertion et l'extraction du NORPLANT sont exécutées sous anesthésie locale ; l'insertion prend de 10 à 15 minutes, et l'extraction normale un peu plus longtemps.

La texture du « bras » inventé par le PIACT imite parfaitement le tissu cutané et musculaire.

Des centres spéciaux établis pour former les cliniciens à ces procédures se sont inspirés de l'expertise développée durant les essais cliniques de la méthode par l'ICCR. Plusieurs institutions médicales réputées dans les pays qui ont participé aux premiers essais de l'ICCR ont été choisies



Francisco Alvarez-Sanchez, chef du centre international de formation au NORPLANT, en République dominicaine, enseigne à des cliniciens l'emploi du trocart sur le « bras » inventé pour la formation.

pour servir de centres de formation internationaux. La clinique Raden Saleh à Djakarta, en Indonésie, ainsi que la clinique PROFAMILIA à Saint Domingue, en République dominicaine, ont formé des médecins d'Asie, d'Amérique latine et de l'Afrique sub-saharienne ; la clinique à l'hôpital d'Assiout, à Assiout, en Égypte, qui a commencé à fonctionner en 1989, formera des cliniciens d'Afrique du Nord. Une clinique à Santiago, au Chili, l'Instituto Chileno de Medicina Reproductiva, a servi de centre de formation pour les premiers essais cliniques. La compagnie Leiras a également formé des médecins de plusieurs pays dans ses installations à Turku, en Finlande.

Des médecins de pays souhaitant introduire le NORPLANT participent à des sessions de formation de 3 jours dans les centres internationaux où ils s'entraînent à faire des insertions et des extractions et où ils assistent à des sessions consacrées aux conseils à donner aux utilisatrices, à l'importance de la technique aseptique, à la gestion des problèmes, au regroupement des données et à la tenue des dossiers. On enseigne aux stagiaires les risques et les avantages de tous les contraceptifs disponibles afin qu'ils disposent d'une perspective équilibrée du NORPLANT. C'est par des diaporamas, des vidéocassettes et dans des livrets que les cliniciens reçoivent les instructions sur tous les aspects de la technique et sur la question de la prestation des services connexes.

Lorsque les cliniciens retournent dans leurs pays, ils organisent des essais dans leurs propres cliniques et propagent la capacité de formation en vue d'une utilisation généralisée. Jusqu'à présent, les centres n'ont formé que des médecins, mais les programmes dans certains pays forment également des auxiliaires paramédicaux. La recherche en Indonésie a démontré que les infirmières et les infirmières sages-femmes effectuent les procédures aussi bien et aussi rapidement que les médecins.

Essais de pré-introduction

Au début, le vaste programme de recherche et de développement du NORPLANT se déroulait dans des institutions de recherche clinique expérimentées. Ces études étaient essentielles pour en savoir plus sur les caractéristiques de la méthode et sur son acceptabilité auprès des femmes.

Quant aux essais de pré-introduction, ils offraient un excellent moyen pour les pays de se préparer à

Pays qui ont participé aux essais :

Bahamas, Bangladesh, Belgique, Brésil, Bulgarie, Chili, Chine, Colombie, Corée du sud, Danemark, Égypte, Équateur, États-Unis, Finlande, France, Ghana, Haïti, Inde, Indonésie, Israël, Jamaïque, Kenya, Malaisie, Mexique, Népal, Nigeria, Pakistan, Pérou, Philippines, République dominicaine, République fédérale d'Allemagne, Rwanda, Salvador, Sénégal, Singapour, Sri Lanka, Suède, Taïwan (Chine), Thaïlande, Tunisie, URSS, Venezuela, Zaïre et Zambie.

l'introduction du NORPLANT. Contrairement aux essais cliniques qui sont ordinairement à petite échelle, soigneusement contrôlés, et effectués dans des cliniques d'hôpitaux universitaires, les évaluations de pré-introduction reflètent davantage les conditions réelles sur le terrain.

L'organisme de réglementation approprié dans chaque pays (ordinairement le ministère de la santé) doit donner son approbation écrite avant qu'une organisation locale de planning familial puisse effectuer un essai de pré-introduction de la nouvelle méthode. La demande d'autorisation comporte un protocole d'introduction, spécialement adapté au programme de ce pays, qui énonce le but de l'essai, le nombre de femmes à recruter et les autres conditions à suivre. Les employés du Council travaillent avec les organismes de coordination pour organiser les essais et normaliser les dossiers afin que les données puissent servir à soumettre les rapports réglementaires.

Il s'agit là d'essais à plus grande échelle : ordinairement, ils impliquent un nombre d'utilisatrices qui varie entre plusieurs centaines et quelques milliers, bien que certaines études aient vu la participation d'un nombre de femmes aussi grand que 10 000 et fréquentant jusqu'à 10 centres différents. Les essais ont lieu dans des emplacements très divers, allant d'hôpitaux publics et de centres d'enseignement universitaires à des cliniques d'hygiène publique. Dans chaque pays, une institution est désignée comme centre de coordination de l'étude. Deux membres de l'effectif — un médecin qui fait office de conseiller médical et une infirmière sage-femme — sont chargés de dénouer les situations épineuses, de détecter et de régler les problèmes que pourraient connaître les cliniques qui participent à l'étude. Ils sont également responsables d'organiser des activités telles que le regroupement des données, les procédures médicales et cliniques, et les conseils à prodiguer.

Les essais permettent d'offrir une formation aux groupes de base de travailleurs de la santé, qui administreront la méthode, conseilleront les utilisatrices et prépareront les documents d'information. Ils facilitent la tâche aux fonctionnaires qui doivent évaluer le potentiel de la demande des utilisatrices à l'égard du NORPLANT, et intégrer la méthode dans le système de prestation des soins de santé. À la fin de 1989, 44 pays et plus de 55 000 volontaires avaient participé à des essais cliniques ou de pré-introduction effectués par le Council, le FHI, l'OMS, et la Leiras Pharmaceuticals. De ces pays, 13 sont situés dans

les Amériques, 8 en Europe, 7 en Afrique sub-saharienne, 3 en Afrique du Nord et au Moyen-Orient, et 13 en Asie.

Les essais permettent également d'évaluer l'acceptabilité du NORPLANT parmi des femmes appartenant à diverses cultures et religions. Ils révèlent fréquemment des besoins inattendus des utilisatrices, ou la nécessité de prodiguer une formation, des conseils et des services supplémentaires. Les essais permettent aux institutions nationales participantes de déterminer la niche que le NORPLANT peut occuper dans leurs programmes de planning familial et les contraintes supplémentaires que la méthode imposera aux installations et au personnel des cliniques. Cela permet aux employés du Council d'avoir une meilleure compréhension des implications programmatiques plus vastes du contraceptif, ce qui n'est pas toujours possible durant les premières phases de la recherche.

Base de données mondiale

La plupart des essais de pré-introduction comportent des études de recherche qui contribuent à mieux faire connaître les caractéristiques de la méthode. Bon nombre de ces études ont été publiées, constituant une base d'informations en continuelle croissance sur l'utilisation et les effets des implants NORPLANT.

Un des objectifs des essais de pré-introduction est de documenter les résultats de l'expérience locale et internationale accumulée par la méthode de façon à ce que les données puissent être soumises à des organismes de réglementation. Pour atteindre cet objectif, le Council ainsi que les cliniques et les organismes participants ont établi la première base de données mondiale pour l'introduction d'un nouveau contraceptif, contenant des données sur plus de 50 000 utilisatrices du NORPLANT. On garde des dossiers qui enregistrent les événements significatifs comme les grossesses, les taux de continuation et les raisons pour chaque extraction.

Utilisant des formules types, les cliniques envoient des copies du dossier de chaque cas à des centres nationaux de coordination, qui transmettent ensuite les données sur disquettes soit aux centres régionaux, soit directement au FHI aux États-Unis, où les données sont emmagasinées et analysées dans un ordinateur central. Un résumé des données émanant de chaque clinique est envoyé à l'enquêteur indiqué. Les données de cette clinique

« À ce que je sache, c'est la première fois que l'on met sur pied une base de données de ce genre en vue de l'introduction d'une méthode contraceptive à l'échelle mondiale. Nous sommes très enthousiastes au sujet de ce projet et nous espérons qu'il s'avérera un précieux outil de recherche. »
Nestor Anderson

particulière sont comparées avec celles de tous les autres emplacements dans la même région, le même pays et dans le monde entier. Un élément clé du système est une base de données régionale à Campinas, au Brésil, qui enregistre l'information issue des essais de pré-introduction dans toute l'Amérique latine.

Acceptation et rejet

La stratégie d'introduction du NORPLANT met l'accent sur la nécessité d'éviter l'approche promotionnelle lorsqu'il s'agit de prodiguer des conseils aux utilisatrices actuelles et potentielles, et de donner une information équilibrée sur tous les aspects de la méthode. Les conseillers sont encouragés à comparer le NORPLANT avec d'autres méthodes disponibles pour aider chaque femme à choisir le contraceptif qui convient le plus à ses besoins et à ses circonstances.

Des techniques d'orientation sont enseignées dans les centres de formation et dans le cadre des programmes dans chaque pays. Les formateurs font remarquer que de bons conseils dissipent les rumeurs et aident les femmes à prévoir les effets secondaires telles les menstruations irrégulières, surtout durant la première année d'utilisation du NORPLANT. Il y a plus de femmes qui arrêtent d'utiliser les implants à cause des menstruations irrégulières que pour toute autre raison.

Les travailleurs de la santé qui participent au programme du NORPLANT doivent apprendre à conseiller les utilisatrices potentielles et actuelles sur une grande gamme de problèmes réels ou imaginaires — la méthode risque-t-elle de causer un inconfort ou d'interférer avec les activités quotidiennes, aura-t-elle un impact sur leurs relations sexuelles, causera-t-elle une augmentation de poids, des problèmes de peau ou des maux de tête, etc.

Le programme met l'accent sur le fait qu'une femme a tout autant le droit d'interrompre son utilisation de la méthode que de choisir le contraceptif qu'elle veut. Si la femme qui souhaite l'extraction des implants doit attendre des heures à la clinique, ou être obligée de revenir plusieurs jours ou quelques semaines plus tard parce que personne n'était disponible, elle risque de se tourner vers des personnes qui n'ont pas la formation voulue. Il y a eu même un cas où une femme s'est adressée à un dentiste pour qu'il lui fasse l'extraction des capsules !

Étant donné que les implants offrent 5 ans de protection

contre la grossesse, et qu'assez peu de femmes demandent une extraction durant la première année, les programmes doivent fonctionner pendant plusieurs années avant qu'il y ait suffisamment d'utilisatrices pour justifier une formation dans les techniques d'extraction. Il n'empêche que, en 1983, alors que les implants étaient prêts pour l'introduction, il y avait un nombre suffisant de femmes qui utilisaient la méthode pour justifier la formation dans les techniques d'extraction aussi bien que d'insertion.

Il est vrai que certains cliniciens ont été réticents à extraire les implants pour diverses raisons. Il peut s'agir d'une inquiétude à l'égard de leur propre manque d'expérience en matière d'extraction, mais plus ils ont l'occasion d'en faire, plus ils sont disposés à extraire des implants. Durant les essais cliniques, les enquêteurs s'inquiéteront parfois de ce que les données scientifiques risquent d'être incomplètes si les femmes ne gardent pas les implants. Ces préoccupations ne sont pas fondées puisque les essais cliniques ont pour but de mesurer l'acceptabilité tout autant que l'efficacité et les effets secondaires. Des taux de maintien élevés ne refléteront la satisfaction des utilisatrices à l'égard de la méthode que si les femmes ont adéquatement accès à une clinique d'extraction.

La recherche sur les utilisatrices et sur le programme

Bien que les données scientifiques reflètent le maintien ou l'interruption de la méthode, il est tout aussi important d'établir la satisfaction de l'utilisatrice à l'égard de cette méthode et à l'égard du système qui la lui apporte. C'est pour cette raison que le programme d'introduction du NORPLANT souligne également l'importance de la recherche portant sur les besoins des utilisatrices et sur les besoins programmatiques.

La rétroaction obtenue des utilisatrices grâce à des enquêtes, des discussions de groupes de convergence, et des entrevues en profondeur, a déjà permis aux programmes de renforcer leurs services de counselling et autres services de prestation, et ces réactions ont été incorporées dans les documents d'information. En 1987, mettant à profit ces études, le Council et ses collaborateurs ont lancé un programme de recherche sur les facteurs déterminant la satisfaction à l'égard de la méthode et du système de prestation du service. Le programme s'adressera à des milliers d'utilisatrices et d'anciennes utilisatrices du NORPLANT en Asie du Sud-Est, en Afrique sub-saharienne et en Amérique latine. Les

résultats de ce programme serviront à guider tous ceux qui gèrent des programmes de planning familial, qui prodiguent des soins de santé et qui administrent des programmes de formation. Grâce à l'accent qu'elle place sur la prestation du service, la recherche aidera ces praticiens à améliorer leurs stratégies en matière de conseils à prodiguer, d'information et de formation.

La communication relative au NORPLANT

Une bonne communication est un élément important et souvent sous-estimé du processus d'introduction. De fausses informations et des rumeurs peuvent sérieusement gêner le fonctionnement d'un programme en vue de l'introduction d'un contraceptif. Une information juste et équilibrée peut être présentée par divers moyens tels que des réunions, des entrevues dans les médias et des publications.

Dans les pays où une approbation est requise pour l'utilisation du NORPLANT, le ministère de la santé et les fonctionnaires des organismes réglementaires reçoivent régulièrement des rapports et des résumés d'information de la part des enquêteurs du projet. Cela peut être particulièrement important lorsqu'un nouveau gouvernement prend la relève : les politiciens remettent parfois en question les décisions de leurs prédécesseurs et un manque d'information peut exposer un programme de contraception à de la controverse politique.

« Il ne faut pas sous-estimer l'importance de maintenir les lignes de communication : non seulement avec les partisans de la technologie, mais aussi avec ses détracteurs. Ce n'est que par le dialogue soutenu que l'on peut réduire au minimum les risques de malentendu. Un programme d'introduction requiert une communication franche, ouverte et active pour diminuer la quantité de l'information erronnée qui est colportée. »
Forrest Greenslade

Les chefs d'opinion, comme les porte-parole des mouvements de consommateurs et de soins de santé pour les femmes peuvent également avoir une influence positive ou négative sur un programme d'introduction d'un contraceptif. En octobre 1986, le Council et la International Women's Health Coalition ont organisé une rencontre à laquelle participaient des scientifiques, des prestataires de services et des partisans du contrôle des naissances dans les locaux du Council pour discuter de diverses questions sur la mise au point et l'introduction d'un nouveau contraceptif. La réunion — comme divers autres efforts analogues dans différents pays et régions — avait pour but d'ouvrir des canaux de communication pour faciliter la compréhension entre les partisans des soins de santé pour les femmes et les prestataires de services.

Un autre exemple du partage de l'information remonte à l'été 1987, lorsque le Council a appris que l'élastomère utilisé dans la fabrication des tiges de NORPLANT-2 n'allait plus

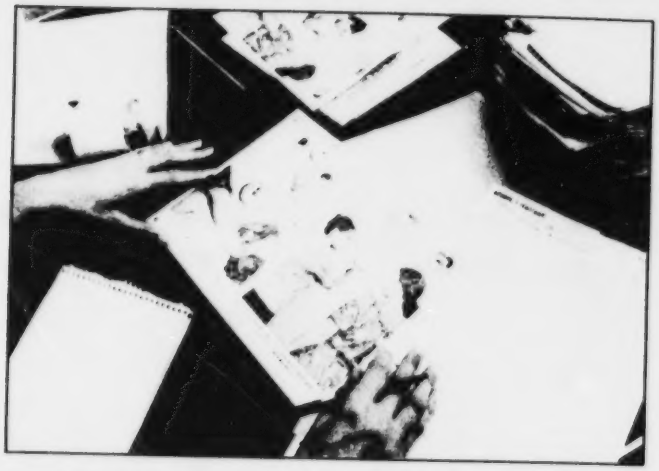
être fabriqué. Les scientifiques biomédicaux et l'équipe d'introduction se sont concertés, ont évalué les options et ont décidé de moyens d'action : prendre des dispositions pour l'évaluation scientifique indépendante de l'élastomère ; organiser immédiatement une réunion avec tous les enquêteurs du NORPLANT afin de les informer des derniers développements et d'obtenir leurs conseils ; et organiser des réunions semblables avec les collaborateurs, les organismes donateurs et les groupes de santé des femmes.

Ce modèle de discussion ouverte s'est maintenu après le retour des enquêteurs dans leurs pays. Le Council leur a fait parvenir des mémoires détaillés exposant les décisions prises. Les employés ont préparé un document d'explication

Sonder les utilisatrices

L'introduction du NORPLANT dans quelque 20 à 30 pays en développement caractérisés par divers systèmes de soins de santé, des niveaux variables de développement et d'alphabétisation, et des différences culturelles et religieuses, a fourni aux chercheurs d'abondantes occasions de jauger les attitudes et les préférences quant aux méthodes de planning familial. Les programmes de plus de 18 pays participent à des recherches programmatiques et sur les utilisatrices concernant les attitudes vis-à-vis de la méthode, les moyens d'améliorer la prestation du service, la gestion des cliniques et les conseils prodigués. En voici quelques exemples.

- Utilisant la méthode des groupes de convergence empruntée au marketing commercial, le PATH a collaboré avec des institutions en Égypte, en Indonésie, en République dominicaine et en Thaïlande pour susciter des discussions en profondeur parmi les utilisatrices et ex-utilisatrices du NORPLANT, et les fournisseurs du service.
- Une étude entreprise dans quatre pays par le FHI a eu recours à quelque 2 000 utilisatrices potentielles dans 10 cliniques de planning familial au Bangladesh, en Haïti, au Népal et au Nigeria. L'enquête a identifié des obstacles socio-culturels potentiels à l'acceptation du NORPLANT tels que des préoccupations au sujet des irrégularités menstruelles et la désapprobation des maris.
- Une étude sur les femmes utilisant le NORPLANT dans le cadre d'un essai clinique aux États-Unis a cherché à évaluer l'acceptabilité, les attitudes à l'égard de l'insertion et de l'extraction, et l'éventualité que les femmes utilisent de nouveau le NORPLANT ou se tournent plutôt vers une autre méthode.
- Au Bangladesh, des chercheurs ont fait des interventions au niveau des conseils prodigués aux maris des utilisatrices du NORPLANT pour vérifier si de tels conseils auraient un impact sur les taux de maintien de la méthode.
- Des cliniques de planning familial ont dû improviser des stratégies pour rappeler aux femmes de revenir au bout de cinq ans pour l'extraction des implants. Une étude au Brésil cherche à établir quelles sont les femmes qui reviennent sans qu'on le leur rappelle, et des moyens de le rappeler aux autres utilisatrices.
- Une étude dans quatre villes en Égypte cherche à améliorer à l'avenir le counselling au sujet du NORPLANT grâce à une meilleure compréhension des attitudes et des croyances au sujet de la contraception.



Mise à l'essai du guide de l'utilisatrice en espagnol.

facile à lire auquel les conseillers ou les cliniciens pourraient avoir recours pour informer les utilisatrices du NORPLANT de la situation. Le numéro de novembre 1987 de la lettre circulaire sur le NORPLANT, *NORPLANT Worldwide*, contenait également une explication sur l'état des choses. En agissant promptement et en offrant de l'information à tous les groupes concernés, le Council a été en mesure de désamorcer ce qui aurait pu dégénérer en une situation très problématique.

Un programme équilibré d'information fournit du matériel à une variété d'auditoires. Notamment les utilisatrices elles-mêmes, les professionnels des soins de la santé (surtout dans les cliniques et les hôpitaux qui offrent ou pourraient offrir le NORPLANT), les collègues dans les organisations qui se consacrent aux questions de population, les agences donatrices actuelles et potentielles, les groupes de santé des femmes, les décideurs et les chefs d'opinion dans les pays en développement, et les fonctionnaires dans les pays où des demandes d'approbation réglementaire pourraient être soumises.

Une partie de la documentation est préparée par le Council et par ses collaborateurs sous forme de prototypes. Ces derniers sont utilisés par les personnes impliquées dans les programmes de planning familial dans les différents pays pour préparer leur propre documentation afin d'informer et d'attirer d'éventuelles utilisatrices, ou de former des cliniciens et des conseillers.

La compagnie Leiras a préparé du matériel d'information ainsi que des outils audio-visuels de formation en anglais

et en espagnol, y compris une brochure d'instruction et des bandes magnétoscopiques pour la formation des cliniciens en matière de techniques d'insertion et d'extraction du NORPLANT. Le *Guide pour faciliter les conseils sur le NORPLANT* publié en anglais, en français et en espagnol, a été préparé par les employés du Council, le PATH et la compagnie Leiras. La lettre circulaire est publiée régulièrement et elle connaît une large diffusion. Parmi les autres publications du Council, mentionnons une monographie scientifique qui résume les données sur le NORPLANT, un livret destiné aux cliniciens et portant sur les procédures d'insertion et d'extraction, un guide d'information pour les décideurs, et des feuillets de données factuelles comparant les méthodes de planning familial et offrant des détails au sujet des procédures d'asepsie pour l'insertion et l'extraction (une brève bibliographie figure à la fin de cet ouvrage). Les employés du Council ont également collaboré avec l'OMS à la préparation d'un guide pour l'intégration du NORPLANT dans les programmes des pays. Le guide comprend de l'information médicale au sujet de la méthode, des instructions pour l'insertion et l'extraction, des conseils sur la façon d'établir les besoins en fournitures et en personnel, et une liste de contrôle à l'intention des conseillers.

Pour essayer de surmonter certains des problèmes créés par l'analphabétisme et par la différence dans les perspectives culturelles, des prospectus spéciaux ont été préparés à l'intention des utilisatrices dans différentes régions et de diverses cultures. Aux fins du programme d'introduction, le PATH a collaboré avec des spécialistes et des artistes locaux pour produire des prospectus types qui contiennent des dessins — et même des bandes dessinées humoristiques — agrémentés d'une ligne ou deux d'un texte simple dans la langue locale. Le conseiller lit le contenu du prospectus devant l'utilisatrice, et les images contribuent à renforcer le message au cours des mois et des années qui suivent.

Les employés du Council et les autres personnes qui participent au programme d'introduction présentent régulièrement les résultats de la recherche à leurs collègues scientifiques. Des réunions internationales, telles le World Congress on Fertility and Sterility, servent à mettre en évidence les plus récentes données de recherche sur le NORPLANT. Le Council commandite des sessions d'information qui s'adressent à divers groupes et il poursuit un énergique programme d'information publique.

Intégration du NORPLANT dans les programmes des pays

Avant de pouvoir utiliser un nouveau médicament dans un pays — pour des essais ou pour une intégration généralisée dans des programmes de planning familial — il doit être approuvé par un organisme de réglementation. La Leiras Pharmaceuticals est responsable d'obtenir les approbations réglementaires pour le NORPLANT dans le monde entier, sauf aux États-Unis, où cette fonction incombe au Council. Toutefois, avant qu'un nouveau médicament puisse être exporté, il doit d'abord être approuvé dans le pays dans lequel il est fabriqué. La Leiras a franchi la première étape à l'automne 1980 lorsqu'elle a soumis une demande d'homologation des capsules de NORPLANT en Finlande. L'approbation réglementaire lui a été accordée en novembre 1983.

Fin 1989, le marketing du NORPLANT avait été approuvé dans les 13 pays suivants (dans l'ordre des approbations) : Finlande, Suède, Indonésie, Thaïlande, Équateur, République dominicaine, Colombie, Pérou, Chine, Venezuela, Sri Lanka, Chili et Kenya ; et des essais se déroulaient dans 44 pays. Le plan de marketing de la Leiras prend pour hypothèse qu'au cours des prochaines années, des demandes d'approbation auront été soumises dans quelque 40 pays.

Le Population Council s'est occupé des demandes

John Gill, associé médical principal du Population Council à Bangkok et ancien directeur de la Division des sciences de la santé du CRDI, en compagnie de Joanne Spicehandler, chargée jusqu'à tout récemment du programme d'introduction du NORPLANT.

Dans une clinique rurale du Kenya, sous l'éclairage d'une lampe à piles, J.K.G. Mati insère les capsules de NORPLANT *dans le bras d'une volontaire.*

réglementaires qu'il faut soumettre à la FDA, y compris la demande en 1974 relative à la recherche sur un nouveau médicament, autorisant des études cliniques et, en août 1988, la demande d'homologation d'un nouveau médicament pour faire approuver la mise en marché des capsules de NORPLANT. L'approbation aux États-Unis est prévue pour 1990. Les études cliniques aux États-Unis ont été effectuées dans des hôpitaux à Los Angeles et à San Francisco (Californie) et à New Brunswick (New Jersey). La Wyeth-Ayerst Laboratories agira à titre d'agent de marketing aux États-Unis.

L'homologation de nouvelles méthodes contraceptives oblige la Leiras à se tenir au courant des lois et des coutumes locales et de rester en contact avec les autorités dans les ministères de la santé à toutes les étapes de l'introduction, de l'approbation, et du processus de distribution, surtout durant la période où le médicament est à l'étude. Contrairement aux exigences passablement uniformes qui existent à présent dans les pays industrialisés, les critères d'homologation dans les pays en développement varient considérablement d'un pays à l'autre. Certains exigent des essais cliniques alors que d'autres acceptent le dossier international soumis par la Leiras sur les études effectuées dans d'autres pays. Certains permettent que des demandes soient faites alors que les essais sont en cours, d'autres ne le permettent pas. Aux États-Unis, la FDA exige que l'on soumette toutes les données pertinentes, ce qui explique pourquoi les soumissions à cette agence remplissent souvent des dizaines de porte-documents.

Une autre des importantes responsabilités de la Leiras

consiste à créer les réseaux de marketing et de distribution dans les pays industrialisés aussi bien que dans les pays en développement. À mesure que chaque pays approuve la méthode, la Leiras organise les réseaux de distribution nécessaires.

Une fois la méthode homologuée, la Leiras, de concert avec le distributeur local, assume la responsabilité globale des modalités de marketing, de distribution, de promotion et de vente du médicament. Dans la plupart des pays, les produits pharmaceutiques importés qui ont une incidence sur la santé du public sont généralement soumis à une surveillance étroite par le gouvernement. Les lois dans la plupart des pays en développement exigent que les distributeurs soient des maisons pharmaceutiques détenant une franchise locale et capables d'assumer la responsabilité à l'égard des médicaments qui passent entre leurs mains.

Progresser lentement en matière d'intégration

L'approbation réglementaire n'est que la première étape de l'intégration d'un nouveau contraceptif dans les programmes nationaux de planning familial existants. Bien que les systèmes de prestation de soins de santé puissent varier d'un pays à l'autre, l'expérience a démontré qu'il est préférable initialement pour les fournisseurs d'intégrer le NORPLANT dans les programmes de planning familial progressivement afin que les problèmes puissent être réglés sur une petite échelle.

Tout comme il existe un plan stratégique mondial pour l'introduction du NORPLANT, il existe également une liste des étapes qu'il est recommandé de suivre avant que la méthode ne parvienne au stade de la distribution à l'échelle d'un pays. C'est à cette étape que les employés du Council et leurs collaborateurs transmettent la responsabilité aux exploitants des programmes sur place, et aux scientifiques et aux décideurs locaux. Ceci dit, tout au long de la démarche d'intégration, le Council et les organisations participantes consultent les fonctionnaires responsables du programme dans le pays, apportant une aide technique lorsqu'elle est requise et sollicitée.

La supervision des services, plus facile à assurer lorsque le NORPLANT n'est offert qu'à un petit nombre de femmes dans le cadre d'essais cliniques, devient encore plus importante dans le contexte d'un programme amplifié. L'expérience acquise durant les essais peut servir à alerter

les fournisseurs quant à d'éventuelles faiblesses qui pourraient se révéler au moment de l'introduction du programme. Ainsi, au Kenya, les employés du Council, travaillant avec des responsables locaux de la santé publique et avec des spécialistes du planning familial, étaient conscients de problèmes particuliers dans les cliniques rurales qui ne disposaient ni d'électricité ni d'eau courante. Le personnel du Kenyatta National Hospital, à Nairobi, a surmonté le problème en stérilisant d'abord le matériel du NORPLANT, en l'enveloppant ensuite dans des serviettes spéciales jetables, et en empaquetant le tout, avec des sachets stériles de capsules de NORPLANT, avant de livrer les colis aux cliniques rurales. Le projet pilote dans six cliniques rurales a fait appel à 300 volontaires et il n'y a pas eu un seul cas d'infection signalé. L'expérience servira de modèle non seulement pour le Kenya, mais également pour d'autres pays de l'Afrique sub-saharienne.

Prodiguer des conseils avec sensibilité, « c'est sans doute le facteur le plus important pour maintenir les taux élevés de fidélité à la méthode ».
John Gill

À mesure qu'un nombre croissant de programmes dans les divers pays cherchent à introduire le NORPLANT dans leurs systèmes existants, on peut faire appel à un réseau de professionnels adéquatement formés pour disposer d'une assistance technique et d'une réserve de compétences médicales. Grâce à l'expérience accumulée dans les pays où le programme a déjà été introduit, il se forme un noyau de médecins, d'infirmières, de professionnels des sciences sociales et d'employés régionaux du Council prêts à servir de consultants en matière de stages de formation, de communication, d'information et d'exigences médicales à satisfaire. Il est également possible de consulter diverses personnes appartenant aux institutions dans les pays en développement qui possèdent déjà l'expérience du NORPLANT.

Tous les services médicaux et de soutien requis doivent être solidement en place avant d'accepter de grands nombres de femmes. L'intégration du NORPLANT dans des programmes existants nécessite la présence de cliniciens et de conseillers adéquatement formés et en mesure d'utiliser un programme de formation adapté aux circonstances locales pour former d'autres fournisseurs de la méthode ; du matériel éducatif et d'information dans les langues locales ; des formules types et des procédures uniformes pour la tenue des dossiers afin de surveiller et d'évaluer les services ; des systèmes d'approvisionnement et de distribution ; et un financement adéquat pour couvrir les importants coûts initiaux occasionnés par une méthode qui est tributaire du fournisseur.

Des séances de formation incitent les gestionnaires des programmes à planifier à l'avance en vue de la prestation du service. Ainsi, le nombre d'employés adéquatement formés et l'importance des approvisionnements en implants dans la clinique seront déterminés par le nombre de femmes qui auront accepté de participer au programme. Il faudra établir et afficher les heures d'ouverture de la clinique afin que son personnel et ses utilisatrices soient au courant des jours et des heures durant lesquels le NORPLANT peut être inséré et — également capital — où les implants peuvent être retirés.

Du point de vue de la gestion d'une clinique, ce qui constitue un défi encore plus complexe, c'est l'opération qui consiste à rappeler aux femmes qui ont conservé leurs implants pendant 5 ans qu'il est temps de revenir pour les faire extraire. Les moyens les plus productifs pour communiquer des instructions aux personnes qui ont accepté de participer au programme peuvent varier selon le pays, la région, la culture et le média disponible. Bien que la date d'insertion et l'emplacement de la clinique figurent dans les prospectus sur le NORPLANT distribués aux utilisatrices, il demeure que celles-ci ne sont pas nécessairement toutes alphabétisées. Un rappel par courrier ou par téléphone peut ne pas toujours être possible ou pratique, et lorsqu'il s'agit de sociétés très mobiles, il peut être difficile même de garder la trace des femmes. Dans ces circonstances, les cliniques doivent inventer des moyens innovateurs pour signaler aux utilisatrices qu'il est temps d'extraire le NORPLANT.

Chaque pays doit également décider de la meilleure façon d'organiser son programme de formation. L'approche « pyramidale », utilisée par un très grand nombre de fournisseurs en Chine, en Indonésie et en Thaïlande, peut servir de modèle à d'autres programmes. Seuls quelques médecins avaient été formés initialement à la clinique Raden Saleh en Indonésie. Ce noyau de personnes formaient le niveau suivant de travailleurs de la santé, qui formaient ensuite à leur tour le personnel des autres hôpitaux et centres de santé dans leurs propres provinces et dans d'autres régions.

En Indonésie, où plus de 250 000 séries de NORPLANT ont été distribuées, le programme de prestation des services s'est appuyé tout autant sur des infirmières et des sages-femmes que sur des médecins. Une étude à la clinique Raden Saleh a démontré que les infirmières et les sages-femmes étaient en mesure d'exécuter les procédures d'insertion et d'extraction aussi bien et aussi rapidement que les médecins. Dans le cadre du programme chinois, quatre

médecins dans quatre centres provinciaux ont été formés initialement ; ils ont à leur tour formé suffisamment de collègues pour permettre l'expansion de l'essai clinique à huit centres additionnels comportant des cliniques satellites, pour un total de 23 cliniques. Quelque 12 000 femmes ont accepté le NORPLANT lors de l'essai en Chine. En Thaïlande, où près de 30 000 femmes utilisent les implants, 700 médecins ont été formés à utiliser les procédures du NORPLANT dans 12 centres régionaux. Quelque 300 infirmières sages-femmes dans 11 provinces ont reçu une formation technique sur la manière de prodiguer des conseils.

Prototype de stage de formation

Pour se préparer en vue de l'expansion de la méthode au-delà des essais de pré-introduction, un stage de formation de 5 jours dans le pays même a été mis au point par un groupe de travail interagences constitué par le Council, le PATH, le FHI et l'AVSC. Bien que les stages mis au point par les centres internationaux de formation soient adéquats pour de petits essais effectués dans des cliniques reconnues par des médecins bien formés, les programmes de formation dans les pays connaissent des besoins supplémentaires. Il faut pouvoir communiquer l'information sur le NORPLANT non seulement à des médecins, mais aussi à des infirmières, des infirmières sages-femmes, d'autres auxiliaires paramédicaux, des conseillers, des travailleurs sociaux et d'autres employés des cliniques. Le but est d'en arriver à ce que la prestation du service soit aussi acceptable et cohérente que possible. Lorsque le NORPLANT est homologué dans les divers pays, les écoles de médecine et de soins infirmiers sont encouragées à offrir des cours sur la méthode.

Le stage global a été mis à l'épreuve en janvier 1989 par une équipe de formation à l'hôpital universitaire d'Ibadan, au Nigeria, avec l'aide d'effectifs de l'AVSC et de PATH — le NORPLANT ayant d'abord été introduit au Nigeria en 1985 lors d'essais surveillés par le FHI. Le stage sera mis à l'épreuve au Bangladesh en mars 1990 et dans le cadre d'un programme en Amérique latine. La version définitive, avec des instructions détaillées et des aides audio-visuelles, sera ensuite disponible en différentes langues pour être adaptée par les programmes de chaque pays.

Moitié théorie, moitié pratique, le cours permet à chaque stagiaire d'acquérir une connaissance approfondie du NORPLANT, les compétences en gestion nécessaires pour diriger les cliniques, et la capacité d'insérer et d'extraire les

Sriani Basnayake, directrice médicale de l'Association de planning familial du Sri Lanka, avec une utilisatrice recevant le NORPLANT.

implants et de donner des conseils aux femmes. On accorde également du temps à la solution des problèmes et à des jeux de rôles.

Étude sur les contrôles postmarketing

Pour être tenus au courant de tout éventuel phénomène rare associé à l'utilisation à long terme du NORPLANT, l'OMS, le FHI et le Council ont établi un programme de contrôle postmarketing. Cette étude conjointe assurera un suivi de contrôle dans le cas de 8 000 utilisatrices du NORPLANT pendant cinq ans. Il s'agit de la première surveillance à long terme — avec une coordination internationale — de l'efficacité, des effets secondaires et des taux de maintien d'un contraceptif.

Les utilisatrices du NORPLANT seront suivies pendant 5 ans, même si elles arrêtent d'utiliser les implants. L'étude cherche à découvrir ce qui arrive aux femmes même lorsqu'elles passent à une autre méthode ou qu'elles deviennent enceintes. Elle se concentre sur les rares événements qui ont une incidence en matière de santé publique, notamment les hospitalisations et les décès, de même que sur l'occurrence de tous phénomènes que l'on ne peut pas repérer facilement dans les dossiers des hôpitaux, telles les grossesses tubaires.

L'étude a commencé en juin 1987 par un projet pilote au Chili, au Sri Lanka et en Thaïlande et elle impliquait 450 utilisatrices du NORPLANT et 450 femmes qui n'utilisaient pas les implants. Une réunion d'évaluation au bout d'un an a eu lieu à Bangkok en juin 1988 pour permettre aux enquêteurs de discuter des résultats, de raffiner le questionnaire et de planifier la prochaine étape du projet. Le projet intégral de surveillance a commencé à l'automne 1988 dans de multiples centres au Bangladesh, au Chili, en Chine, en Indonésie, en République dominicaine, au Sri Lanka et en Thaïlande.

Maintenir les approvisionnements

Le retard déjà décrit de la demande d'approbation du NORPLANT par la FDA a signifié que l'USAID, un des plus grands acheteurs de contraceptifs à destination des pays en développement, n'était autorisée à fournir les implants qu'à des fins d'études de recherche et de formation. La loi lui interdit en effet de fournir des médicaments qui n'ont pas été autorisés par la FDA.

Estimations du coût des contraceptifs

Méthode	Coût à l'unité (USD)	Durée de l'unité	Coût annuel (USD)	Durée moyenne (années)	Coût annuel ajusté (USD)
NORPLANT	18,00	5 ans	3,60	3–3,9	4,50–6,00
Stérilet de cuivre	0,65	4 ans	0,15	2–2,7	0,25–0,30
Contraceptif oral	0,17	1 mois	2,21	—	2,40–2,80
Contraceptif injecté	0,80	3 mois	3,26	—	3,50–4,00
Diaphragme	3,30	1 an	3,30	—	3,50–4,00
Spermicide (comprimés)	1,52	20 fois	7,30	—	8,00–9,00
Condom	0,03	1 fois	2,98	—	3,25–3,75

Par conséquent, les approvisionnements de NORPLANT étaient ralentis et, bien que le FNUAP et d'autres donateurs, telle la Banque asiatique de développement, en ait acheté une certaine quantité et fourni des fonds pour la formation, une carence dans la disponibilité des implants risque d'avoir pour effet que les programmes de certains pays introduisent le NORPLANT plus lentement que prévu. Quelques-uns des programmes risquent de ne pas être en mesure d'assumer le coût des essais cliniques, des essais sur le terrain et des sessions de formation initiales, bien que les capsules elles-mêmes ainsi que les trocarts soient fournis par les donateurs ou par les organismes qui soutiennent les études.

Lorsqu'on le lui demande, le Council participe au processus de soumission des demandes à des fondations et à des organismes donateurs en ce qui a trait aux approvisionnements, à la formation, à l'éducation et à un soutien logistique. Lorsque les essais cliniques sont terminés et que le NORPLANT a été homologué, le ministère de la santé ou l'association de planning familial doit ensuite confronter les décisions budgétaires. Il doit pouvoir prévoir combien de jeux d'implants il peut se permettre d'acheter et qui devra les payer, quelle est l'importance relative de la méthode par comparaison à d'autres contraceptifs offerts ; et quelles sont les ressources extérieures dont on aura besoin. Dans le cas du NORPLANT, un obstacle supplémentaire surgit lorsqu'on le compare à d'autres méthodes : vu qu'il s'agit d'une méthode de 5 ans, cela signifie que la quasi-totalité des coûts se présentent au début et qu'on ne peut pas les étaler comme dans le cas de « la pilule » ou des injections.

Le coût des capsules est difficile à évaluer puisqu'il dépend de tant de variables. En vertu du contrat passé entre le Council et la Leiras, les programmes sans but lucratif dans les pays en développement obtiennent le NORPLANT à un prix réduit. Cependant, même le prix du fabricant varie, selon la

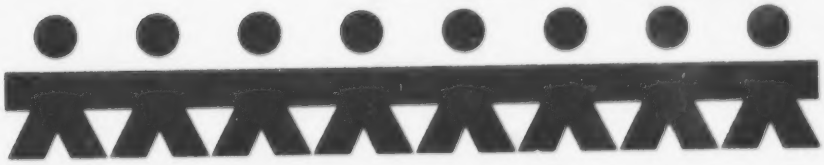
quantité commandée et la distance que doit parcourir l'envoi expédié. Certains facteurs échappent au contrôle du fabricant (les taxes, les variations du taux de l'échange du dollar américain et des autres devises, les droits de douane, les coûts de distribution, les frais de service des programmes locaux, et ainsi de suite). Une fois que le NORPLANT a atteint les cliniques de planning familial éloignées, le coût que paye l'acheteur peut avoir doublé ou triplé.

Bien qu'il soit impossible de faire des projections précises sur le prix que coûtera un jeu d'implants NORPLANT, des estimations peuvent pourtant être faites sur la base d'achats à grande échelle effectués par les organismes donateurs du secteur public tels que ceux du FNUAP en 1988. Le tableau qui précède donne une comparaison du NORPLANT à 18 USD la série avec d'autres contraceptifs, tenant compte de la durée moyenne d'utilisation et de la durée d'efficacité de la méthode. Dans ces estimations, on ne calcule ni le transport vers le pays de destination, ni les frais d'importation, ni les coûts de distribution ou de prestation du service.

Dans la plupart des pays en développement, et dans certains pays industrialisés tels que les pays scandinaves, les achats de contraceptifs sont subventionnés par le gouvernement de façon à ce que le consommateur ne paye qu'un prix très faible ou ne paye rien du tout. Dans les programmes du secteur privé, bien entendu, les coûts sont plus élevés, et les honoraires des médecins dans les pays industrialisés peuvent ajouter 100 USD ou plus au coût. Aux États-Unis, où les médecins du secteur privé aussi bien que les cliniques du secteur public offriront le NORPLANT, le prix au consommateur variera certainement de façon très appréciable. Le Council a pour politique de prévoir, lorsque cela est réalisable et pratique, que la technologie de fabrication du NORPLANT soit transférée à des fabricants locaux. La Leiras s'est également engagée à l'égard de ce programme.

Depuis 1983, l'expérience mondiale du NORPLANT a été ample et diverse, allant de pays qui commençaient à peine à former les médecins juste avant les essais de pré-introduction à d'autres pays où les programmes de planning familial s'étaient déjà assurés de l'acceptation de plusieurs milliers de femmes et avaient déjà préparé du matériel d'information très sophistiqué. Même après l'intégration de la méthode dans un programme de planning familial, la recherche se poursuit sur certains aspects de la prestation du service, de l'acceptabilité de la méthode et de l'utilisation à long terme.

Partie III
Évaluation et analyse



Leçons apprises

Les étapes du développement et de l'introduction du NORPLANT nous ont beaucoup appris. Les acquis intellectuels de la vingtaine d'années du projet NORPLANT peuvent servir de guide à d'autres organismes sans but lucratif qui envisageraient le développement ou l'introduction d'un autre nouveau contraceptif — tout comme ils pourraient les en décourager. Quoiqu'il en soit, nous abordons dans ce chapitre quelques-unes de ces leçons afin que d'autres puissent en profiter s'ils s'engagent sur les mêmes sentiers à la recherche d'autres nouvelles technologies.

Dans ses grandes lignes, le programme NORPLANT du Population Council suppose la recherche d'un nouveau concept, le développement d'une nouvelle technologie, l'introduction de la technologie auprès de la communauté internationale des soins de santé, et son intégration dans les systèmes nationaux existants de prestation d'un tel service un peu partout dans le monde. Des caractéristiques particulières font que le NORPLANT constitue un programme unique en son genre : l'insistance sur des essais cliniques et de préintroduction généralisés, la sensibilité aux préoccupations des utilisatrices, la recherche continue dans le domaine biomédical et des sciences sociales, la création de centres internationaux de formation, la préparation de matériels d'information et éducatifs, et la constitution d'un réseau mondial de professionnels qui ont maîtrisé la méthode.

L'expérience du Council en ce qui concerne le NORPLANT démontre bien le fait que les organisations sans but lucratif possèdent la capacité de faire avancer la recherche, le développement et l'introduction de contraceptifs — mais uniquement par un effort de collaboration. Forrest Greenslade, le consultant du Council en matière d'introduction de contraceptifs, fait remarquer que « aucune institution à elle seule ne maîtrise toutes les ressources nécessaires pour introduire une nouvelle technologie contraceptive. Nous devons collaborer avec d'autres organisations sans but lucratif et avec le secteur privé ».

Bien que d'autres nouvelles technologies puissent

nécessiter des approches distinctes en termes de développement et d'introduction, certains thèmes du projet NORPLANT pourraient être utiles à d'autres organisations qui se risqueraient sur cette voie.

Le processus d'innovation du NORPLANT

Étape clé	Ressource		
	Population Council	Secteur public[1]	Secteur privé[2]
Recherche aboutissant au concept d'un implant contraceptif			
Recherche de base sur la contraception par progestine seulement	•	•	•
Technologie des stéroïdes et des polymères			•
Études du concept de l'implant en laboratoire et sur des animaux	•		
Études cliniques pilotes du concept de l'implant	•		
Études cliniques pour choisir le meilleur stéroïde	•		
Innocuité du lévonorgestrel et du Silastic pour les animaux	•	•	•
Développement de la méthode du NORPLANT			
Études cliniques de pharmacologie	•		
Études cliniques d'efficacité et sûreté	•		
Mise au point d'une forme de dosage	•		•
Entente de fabrication et distribution	•		•
Préparation pour la fabrication	•		•
Obtention de l'homologation réglementaire aux fins de distribution	•		•
Introduction du NORPLANT			
Centres internationaux de formation	•	•	
Essais cliniques de pré-introduction	•	•	•
Recherche relative au programme et aux utilisatrices	•	•	
Matériel de formation et d'information	•	•	•
Directives pour les programmes	•	•	
Dispositions réglementaires locales			•
Fabrication, mise en marché et distribution			•
Incorporation du NORPLANT dans les programmes et les services de planning familial			
Stages de formation sur place	•	•	
Adaptation de la documentation pour les programmes d'information, éducation et communication		•	
Renforcement de l'infrastructure pour la prestation du service		•	
Procédures d'approvisionnement et logistique		•	•
Évaluation normalisée du programme		•	

[1] Centres universitaires, organisations sans but lucratif, organismes internationaux et institutions dans les pays en développement.

[2] Industrie pharmaceutique et agences commerciales.

L'interaction entre les secteurs public et privé

La recherche, le développement, l'introduction et l'intégration du NORPLANT dans les programmes nationaux de planning familial n'auraient pas été possibles sans une collaboration entre les compagnies privées et les institutions et organisations publiques. Le tableau qui précède illustre ce propos.

La contribution du secteur public à l'innovation en matière de contraception et de soins de santé est allée bien au-delà de la recherche biomédicale de base. Elle a comporté la mobilisation et la coordination des ressources organisationnelles nécessaires aux activités d'introduction. Ces ressources ont compris les spécialistes dans les centres universitaires, les organisations sans but lucratif, les organismes internationaux et les institutions dans les pays industrialisés et en développement qui ont contribué à l'émergence des implants contraceptifs.

L'industrie privée a fourni la silicone élastifiée et les hormones utilisées par le Council pour le NORPLANT. Parmi les autres fonctions cruciales du secteur privé assumées par la Leiras Pharmaceuticals, mentionnons la capacité de fabrication industrielle, les compétences en marketing et les réseaux de distribution. Aucun de ces rôles ne pouvait facilement être reproduit par des organisations sans but lucratif.

En travaillant de concert avec l'industrie pharmaceutique, le Council a été en mesure d'avoir accès à des composants comme les stéroïdes et les polymères déjà approuvés par les organismes de réglementation. Cela a permis des économies majeures dans les coûts de développement, tout en facilitant le passage à un autre ordre de grandeur du processus de fabrication le moment venu. Un accord passé avec l'American Home Products (compagnie mère de la Wyeth-Ayerst Laboratories) a permis au programme d'avoir accès, aux fins des demandes d'homologation, aux études sur les animaux qui avaient déjà été faites par cette compagnie. Reproduire les études aurait coûté plusieurs millions de dollars et retardé le processus de développement.

De la même façon, il y a eu économie de temps et d'argent grâce à des changements dans les règlements de la FDA qui ont permis d'établir des renvois à des études sur les animaux effectuées dans le cadre du développement d'un autre implant contenant du lévonorgestrel appelé Capronor. Ces études avaient été faites par le Research Triangle

Institute pour le compte du National Institute of Child Health and Human Development des États-Unis.

Les engagements personnels à long terme

Le processus de recherche et développement requiert l'engagement personnel de scientifiques qui ont la volonté et la capacité de consacrer des années à la poursuite de pistes qui promettent mais dont un bon nombre mènent à des impasses avant de trouver la bonne solution. Lorsque l'industrie pharmaceutique aux États-Unis et en Europe a réduit ses investissements dans les nouvelles recherches contraceptives durant les années 1970, le rôle des organisations du secteur public et des organismes sans but lucratif dans ce type d'activité a dû prendre de l'expansion.

Les installations de recherche biomédicale du Council, modestes et discrètes au début, ont subi de grandes transformations au cours des années pour répondre à un besoin de participation plus directe dans le développement de contraceptifs. Leur capacité scientifique a pris de l'ampleur de deux façons. En 1970, la division biomédicale s'est agrandie par l'adjonction de spécialistes en administration et dans les affaires de réglementation aussi bien que de scientifiques à la recherche. Un an plus tard, l'ICCR était créé en tant qu'équipe internationale, dotée d'une gestion centrale, d'enquêteurs cliniques indépendants qui contribuent à donner forme à des projets et à accélérer la recherche.

Collaborant étroitement avec les scientifiques du Council pour poursuivre d'éventuelles nouvelles pistes et pour en évaluer la progression, les membres de l'ICCR présentent les résultats intérimaires de la recherche plusieurs fois par an. Fréquemment, on trouvera parmi les participants à de telles rencontres des scientifiques appartenant à des organismes tels que l'OMS, l'USAID et d'autres groupes du secteur public qui sont actifs dans la recherche contraceptive ou qui y apportent une contribution, et des représentants de compagnies pharmaceutiques privées.

Harold Nash, chercheur principal au Center for Biomedical Research et coordonnateur du projet NORPLANT, estime que cette approche est inestimable. « Le fait de disposer d'une équipe polyvalente pour s'occuper de toutes les parties du processus de développement constitue un avantage extraordinaire par rapport à une entreprise qui fait exécuter par contrat différentes portions du travail. » Il

« L'ICCR a offert les services d'un noyau international de chercheurs chargés de la réalisation et de la coordination du processus de développement. Ces scientifiques ont fait preuve d'un dévouement intégral au succès du programme conjugué à une activité d'orientation critique et compétente. »
Harold Nash

ajoute : « Ainsi, le fait que nous ayons nos propres laboratoires nous permet de réagir avec beaucoup plus de souplesse aux nouvelles découvertes, ce que l'on ne peut tout simplement pas faire lorsqu'il faut négocier de nouveaux contrats chaque fois qu'on veut s'engager dans de nouveaux sentiers. »

Pour introduire le NORPLANT, le Council a dû agrandir ses capacités en sciences sociales et en sciences de la santé, en ajoutant du nouveau personnel tout en créant un réseau mondial de consultants. Grâce à des liens de coopération avec des particuliers et avec d'autres institutions à but non lucratif, le Council a pu tirer parti de l'expérience de personnes dans les pays industrialisés autant que dans le Tiers-Monde formées en sciences sociales et en recherche clinique, dans la préparation du matériel d'information, et dans le domaine de la santé des femmes.

Coordonner l'approbation réglementaire et l'introduction

Les exigences réglementaires dans bien des pays sont devenues plus difficiles ces dernières années. Aux États-Unis, la préparation de la demande d'homologation auprès de la FDA a exigé le regroupement d'énormes quantités de données cliniques d'un peu partout dans le monde. En outre, le Council a sous-estimé le nombre d'employés et le temps nécessaires pour organiser les résultats des essais sur le terrain et répondre aux exigences des organismes de réglementation. Le retard dans la soumission de la demande et, consécutivement, de l'approbation de la mise en marché a ralenti de plus d'un an le processus d'introduction et de distribution.

Du fait que les approbations réglementaires soient critiques pour toutes les étapes subséquentes d'introduction et d'intégration, il importe d'établir un calendrier qui permettra une transition en douceur de la phase de recherche et de développement à celle de l'introduction et de la mise en marché. L'échéancier de l'introduction d'un produit dépend dans une certaine mesure du moment où l'on soumet la demande d'homologation. Il faut consacrer suffisamment de personnel et de temps au processus de demande, et veiller à ce que toutes les données cliniques soient transmises sur des formules types. En outre, les descriptions définitives des caractéristiques et de la performance d'un produit dans tous les documents de formation et d'information doivent être cohérentes avec la terminologie de l'étiquetage final approuvée par les autorités des organismes de réglementation.

Engagement financier à long terme

Le développement, l'introduction et l'intégration d'une nouvelle méthode contraceptive requièrent d'énormes quantités d'argent sur une longue période. Ce type de financement nécessite un soutien des donateurs à l'effort général de recherche et de programmation, ainsi qu'aux programmes propres aux divers pays.

Les études cliniques internationales qui étaient nécessaires pour évaluer la performance sur 5 ans du NORPLANT ont pris bien des années à concevoir, à effectuer, à contrôler et à évaluer ; cette tâche a été tributaire de l'existence d'une équipe mixte Council/ICCR bien structurée et régulièrement financée. De manière analogue, l'introduction et l'intégration requièrent un financement durable afin de disposer d'un personnel capable de gérer et de coordonner les programmes, de participer aux réunions de formation et d'orientation, et de collaborer dans la production du matériel d'information.

Il est impossible d'évaluer avec précision le coût et les avantages du programme NORPLANT. Dans le domaine de l'investigation scientifique, où certaines pistes de contraceptifs débouchent et d'autres pas, il est difficile de ventiler les coûts par projet. La méthode employée pour faire les tests sur la sûreté du lévonorgestrel pour le NORPLANT peut être utile pour de futures méthodes de contraception qui contiennent la même hormone et sont développées par d'autres organisations. En outre, il y a des coûts qui n'apparaissent pas dans les bilans du Council, notamment ceux qui ont été assumés par les partenaires du secteur privé ou par des collaborateurs du secteur public.

Le Council estime avoir investi 18,5 millions d'USD dans le NORPLANT à la fin de 1988 : 2,6 millions pour la recherche, 7,7 millions pour le développement, et 8,2 millions pour l'introduction et l'intégration dans des programmes de planning familial. D'autres investissements du secteur public dans la méthode NORPLANT, surtout durant l'étape d'introduction, ont été consentis par des organismes participants et par des institutions locales dans les pays en développement. Ce rapport entre les prix de revient et les résultats est relativement rentable lorsqu'on le compare à des estimations dans l'industrie pharmaceutique du coût de développement d'un nouveau contraceptif, qui peut se situer à entre 40 et 70 millions d'USD sur une période de 20 ans, de la planche à dessin jusqu'à l'étape de la mise en marché.

En définitive, le rendement de cet investissement doit être jugé en termes de la contribution de la méthode à la satisfaction des objectifs des couples à travers le monde en matière de contraception. L'acceptation sans difficulté du NORPLANT dans des programmes d'introduction — avec des taux de maintien allant jusqu'à 90 % pour la première année et jusqu'à près de 40 % au bout de 5 ans — indique que le rendement en ces termes sera impressionnant.

Le Council est convaincu que ses activités de développement de contraceptifs contribueront à une réduction du nombre des grossesses non désirées et à une amélioration de la santé des mères et des enfants, avantages qu'il est très difficile de quantifier globalement.

Tracer un plan qui prévoit une transition sans difficulté

Bien qu'il soit impossible de prévoir toutes les contingences dans un plan, l'expérience du NORPLANT a démontré qu'il est important qu'une organisation consacre du temps et des efforts suffisamment tôt dans un projet à la formulation d'un énoncé des principes et des objectifs, d'une description détaillée des activités projetées et d'une stratégie pour y parvenir. Il importe tout autant que le plan soit souple et que les planificateurs puissent réagir à des changements de circonstances.

La stratégie pour l'introduction du NORPLANT a subi d'importantes révisions au Council, reflétant les caractéristiques de la méthode, les exigences de la prestation du service, et les besoins des utilisatrices. Au lieu de promouvoir une méthode contraceptive particulière, le Council insiste sur l'objectif plus général qui est d'assurer une meilleure utilisation des services de contrôle des naissances. En résultat, le Council a adopté une approche au planning familial orientée sur les utilisatrices plutôt que spécifique à la méthode. En outre, les études du comportement global des couples à l'égard de la contraception révèlent la nécessité de pouvoir passer d'une méthode à une autre. Cette perspective a requis une approche non promotionnelle à l'égard de l'introduction du NORPLANT.

« Assumer la paternité de la méthode implique également la responsabilité "parentale" à l'égard du processus d'introduction. »
Forrest Greenslade

Dès le début du programme d'introduction, il était évident que le NORPLANT serait une méthode exigeant des efforts de formation intensifs et une ample structure de service. La niche qu'occupe le NORPLANT dans le « libre service » des méthodes de contrôle des naissances dépend dans une très large mesure de la capacité des systèmes de

prestation de services à s'adapter à des exigences ponctuelles. Des mécanismes doivent être mis en place pour fournir du personnel compétent, des installations, des approvisionnements, de l'information pour prodiguer des conseils, une tenue de dossiers et une méthodologie clinique afin que l'on puisse facilement obtenir ce nouveau contraceptif et régler tous problèmes que les utilisatrices pourraient connaître.

Par-dessus tout, le projet du NORPLANT a sensibilisé les gens à la relation qui existe entre la recherche scientifique dans un laboratoire pour développer une méthode et l'ultime utilisation de cette méthode ainsi que son acceptation à travers le monde. Le succès du projet a mis en évidence le lien entre les sciences biomédicales, sociales et de la santé qui a permis de mettre à la disposition des femmes une méthode de planning familial innovatrice, efficace et acceptable qui répond à un besoin véritable.

Il est probable que certains aspects du programme NORPLANT deviendront la norme pour le développement et l'introduction des contraceptifs. Il n'y a pas de doute que le Council a démontré que la collaboration entre les scientifiques, les organisations et les entreprises des secteurs sans but lucratif et privé peut déboucher sur le développement d'un nouveau produit — à condition de disposer d'un financement généreux et ininterrompu, tant pour la recherche fondamentale que pour les essais cliniques. Le programme NORPLANT démontre également l'importance des essais de pré-introduction pour la formation et le regroupement des données, et fait ressortir la nécessité du counselling, de la recherche sur les utilisatrices comme sur le programme, et d'offrir une information équilibrée.

Un regard sur l'avenir

Plus de 20 ans se sont écoulés depuis que Sheldon Segal et Horacio Croxatto ont commencé à enquêter sur les propriétés de la silicone élastifiée. En 1989, six ans après le lancement en bonne et due forme du programme d'introduction, le NORPLANT avait été accepté comme un nouveau contraceptif important. Cependant, la méthode n'est pas susceptible d'apporter une révolution aussi radicale que la pilule contraceptive en son temps.

« Le NORPLANT répond assurément à un besoin en tant que méthode à long terme qui ne requiert pas une attention constante » déclare le Dr Beverly Winikoff, médecin au Council et spécialiste de santé publique, qui a joué un rôle important dans le programme d'introduction. « Mais les femmes voudront toujours plus de choix contraceptifs pour répondre à leurs besoins qui changent. Le NORPLANT est plus intéressant que la stérilisation. C'est une bonne façon d'espacer les grossesses. Il fonctionne bien pour les femmes qui ne veulent plus d'enfants, mais qui ont encore 10 ou 20 ans de potentiel reproductif devant elles. Mais ce n'est pas la solution pour un espacement à court terme des naissances ni pour les femmes qui ne veulent pas d'une méthode

Counselling pour les éventuelles utilisatrices de méthodes de planning familial au Nigeria.

hormonale ou qui ne peuvent pas tolérer les irrégularités menstruelles. »

Cela signifie qu'il faut continuer à chercher de nouvelles méthodes. Les créateurs du NORPLANT reconnaissent qu'un implant sous-cutané n'est pas une panacée et que l'acceptation de toute méthode suppose certains compromis. Une femme doit choisir entre un niveau accru de protection contre la grossesse accompagné d'effets secondaires potentiellement plus inconfortables, et une méthode moins efficace avec peut-être moins d'effets secondaires. Lorsque le réapprovisionnement pose des problèmes, une méthode ponctuelle de longue durée peut être préférable à l'utilisation de pilules ou d'injections.

Ces décisions ne sont pas faciles ; il arrive fréquemment qu'une utilisatrice ayant opté pour une solution découvre au terme d'une période initiale d'utilisation que son choix ne lui convient pas ou que ses circonstances ont changé et qu'elle peut désirer une autre grossesse. Les programmes de planning familial doivent pouvoir réagir à de telles éventualités dans le cas de chacune des méthodes qu'ils offrent. Les femmes changent de méthodes de contrôle des naissances plus d'une fois durant leur vie reproductive et cela doit être prévu à la clinique.

Pourtant, la réaction des femmes au NORPLANT a été meilleure que certains ne l'anticipaient. Wayne Bardin, à la fois vice-président du Council et directeur de son Center for Biomedical Research, se souvient que bien des gens doutaient de l'avenir de la méthode au début. « En rétrospective, certains se souviennent du développement du NORPLANT comme d'une suite d'étapes encourageantes, mais en réalité, rien n'était jamais garanti. »

En 1979, lorsque Bardin a succédé à Sheldon Segal au Center, il raconte que « il y avait beaucoup d'opposition à l'égard des implants de la part des spécialistes des populations qui étaient convaincus que les femmes n'accepteraient jamais la méthode. J'ai moi-même eu des doutes. Mais, lorsque les résultats des essais multinationaux sont rentrés, nous avons pu voir à quel point la méthode était incroyablement efficace, plus efficace que les médecins ne l'avaient imaginée, et en même temps à quel point elle était pratique. Les femmes qui se faisaient extraire des implants réclamaient qu'on leur en insère des nouveaux. »

« L'élément le plus important du programme NORPLANT concerne le counselling ... Les femmes ont droit à des explications adéquates sur les effets du NORPLANT ... C'est capital car, de cette façon, la femme qui attraperait un virus, ou qui aurait un orteil endolori, saurait que ces symptômes n'ont strictement rien à voir avec la méthode. Par ailleurs, si elle gagnait à la loterie, elle ne s'imaginerait pas qu'elle doit sa bonne fortune au NORPLANT. »
Francisco Alvarez-Sanchez

Autres méthodes potentielles

Plusieurs nouveaux contraceptifs en sont actuellement au stade de la recherche et du développement ou aux premières étapes d'introduction. La plupart d'entre eux sont étudiés soit par le Council, soit par l'un ou l'autre des organismes de recherche sans but lucratif en train de développer de nouvelles méthodes. L'avenir pourrait être témoin de variations dans le concept de l'implant — par exemple le NORPLANT-2 à deux tiges, un système à une seule capsule, ou des boulettes biodégradables. Quelques autres futures méthodes possibles comprennent notamment les anneaux contraceptifs, les stérilets libérant de la progestine, des greffes de peau libérant des hormones, des méthodes améliorées d'injections et d'inhibiteurs, des vaccins anti-fécondité, des méthodes non chirurgicales pour interrompre les grossesses à leur début, et des contraceptifs masculins, y compris les vaccins et la vasectomie effectuée sans scalpel.

Il est peu probable que l'une quelconque de ces méthodes s'impose dans le domaine du planning familial avec la même force que « la pilule » à son époque. Ceci dit, chaque nouvelle méthode occupera une niche dans l'éventail des méthodes de planning familial disponibles, offrant un plus grand choix à davantage de couples.

Seules une poignée d'organisations, le Council compris, sont à présent responsables de la plupart des efforts de développement d'un contraceptif dans le secteur sans but lucratif. Du fait qu'aucune organisation n'est en mesure d'entreprendre à elle seule toutes les activités de développement et d'introduction d'un contraceptif, ces organismes travaillent souvent en collaboration. Plusieurs font partie de l'effort du NORPLANT, comme nous l'expliquons au chapitre « Plans, priorités et partenaires ». Parmi les autres qui n'ont pas déjà été mentionnés :

- La Contraceptive Development Branch du Center for Population Research, National Institutes of Health and Human Development, organisme américain qui finance le développement des contraceptifs, travaille entièrement au développement de contraceptifs depuis 1969.
- Le Programme spécial de recherche, de développement et de formation à la recherche en reproduction humaine (PRH) de l'OMS a été créé en 1972. En plus d'effectuer des recherches cliniques, le PRH/OMS compte introduire ses propres nouvelles méthodes. Dans son

rapport annuel de 1986–1987, il signale que ce changement de stratégie est survenu du fait que, au cours des dernières années, « l'industrie pharmaceutique — pour diverses raisons — a commencé à s'éloigner du domaine du contrôle de la fécondité et à réduire ou à cesser sa participation. Cela impose au programme le fardeau d'introduire de nouvelles méthodes et de chercher à obtenir les fonds nécessaires ».

- Le Contraceptive Research and Development Program de l'Eastern Virginia Medical School, créé en 1986 pour découvrir et poursuivre de nouvelles pistes dans la technologie contraceptive grâce à la recherche fondamentale appliquée, aux études cliniques, et à la conception et au développement de produits.
- La Developing Country Population Initiative, formée en 1987, effectue des essais cliniques.

En outre, certains gouvernements ont mis sur pied leurs propres conseils pour la recherche médicale qui poursuivent des activités de développement de contraceptifs en fonction de leurs besoins nationaux.

Appendices

Caractéristiques des implants NORPLANT

Description générale

Le NORPLANT est un contraceptif efficace, de longue durée et réversible qui offre une protection pendant 5 ans. Six fines capsules souples, faites d'une substance élastifiée et remplies d'une hormone synthétique, sont insérées à peu de profondeur sous la peau de la partie supérieure du bras d'une femme grâce à une intervention chirurgicale mineure. La protection est assurée dans les heures qui suivent l'insertion et la femme retourne rapidement à son état normal de fécondité dès que les implants sont extraits. L'effet secondaire le plus courant est un changement dans la régularité des menstruations.

Composants

Le NORPLANT n'est pas composé d'ingrédients nouveaux. Ce qui est nouveau au sujet du NORPLANT, c'est sa manière de diffuser le produit contraceptif dans le corps. Chacune des six capsules souples de NORPLANT a 34 mm de longueur et 2,4 mm de largeur, et elle contient 36 mg de lévonorgestrel, une progestine synthétique couramment utilisée dans les contraceptifs oraux combinés et dans la Mini-pilule. La progestine se diffuse à travers les parois des capsules en faibles doses continues. Les tubages de silicone élastifiée sont utilisés dans des applications chirurgicales depuis les années 1950. Le fonctionnement du système NORPLANT est possible grâce à la propriété du tube de Silastic de libérer du lévonorgestrel pendant au moins 5 ans.

Recherche et tests

Le NORPLANT a été soumis à plus de 20 années de recherche et de tests très poussés, aussi bien dans les pays en développement que dans les pays industrialisés. À ce jour, plus de 55 000 femmes dans plus de 44 pays ont utilisé le NORPLANT dans le cadre d'essais cliniques et d'évaluations de pré-introduction, et 400 000 autres séries de capsules ont été distribuées dans 13 pays où l'utilisation généralisée du NORPLANT a été approuvée.

Efficacité

Le NORPLANT est l'un des contraceptifs réversibles les plus efficaces qui soient. Aucun contraceptif n'est parfaitement efficace, mais moins de 1 femme sur 100 qui utilisent le NORPLANT pendant une année deviendra enceinte. Il s'agit là d'un taux d'échec inférieur à celui de la pilule ou de la plupart des stérilets et qui peut se comparer à la stérilisation par chirurgie durant les trois premières années d'utilisation. Il importe toutefois de noter qu'il y a une corrélation entre l'efficacité et le poids de la femme. Après la deuxième année, les femmes plus corpulentes, surtout celles qui

pèsent plus de 70 kg (ou 154 livres) ont une plus grande probabilité de devenir enceintes que les femmes plus minces.

Durée de l'efficacité

L'efficacité du NORPLANT commence dans les heures qui suivent l'insertion et les implants offrent une protection contraceptive pendant 5 ans. La série complète des six capsules doit être insérée au même moment, même si la méthode doit servir pour moins de 5 ans. À la fin de la cinquième année, les implants deviennent moins efficaces et doivent être extraits ; une nouvelle série peut être insérée pour une continuation de la protection.

Le mécanisme de l'action anticonceptionnelle

La grossesse est empêchée par une combinaison de mécanismes. Les moyens les plus importants sont l'inhibition de l'ovulation, de façon à ce que les ovules ne soient pas régulièrement produits, et l'épaississement du mucus du col de l'utérus, ce qui rend plus difficile la trajectoire du spermatozoïde vers l'ovule. D'autres mécanismes peuvent s'ajouter à ces effets contraceptifs.

Les candidates du NORPLANT

Le NORPLANT peut être utilisé par pratiquement toute femme qui, durant ses années de fécondité, désire éviter la grossesse. Il convient particulièrement aux femmes qui recherchent une contraception continue, à celles qui désirent espacer les naissances, à celles qui ne peuvent pas utiliser de méthodes qui contiennent de l'oestrogène ou qui ne veulent pas être stérilisées, et à celles qui désirent une méthode qui soit pratique et indépendante de l'activité sexuelle.

Les femmes qui ne doivent pas utiliser le NORPLANT

Certaines femmes ne doivent pas utiliser le NORPLANT. Ainsi, il ne doit pas être utilisé par des femmes qui souffrent actuellement de désordres thrombo-emboliques, d'hémorragies génitales anormales et non diagnostiquées, d'infections hépatiques aiguës, de tumeurs hépatiques bénignes ou malignes, ou de carcinomes du sein connus ou soupçonnés.

Les femmes enceintes ne doivent pas utiliser le NORPLANT. Si une femme devient enceinte, les implants doivent être extraits immédiatement.

L'usage du tabac augmente le risque d'effets secondaires sérieux de nature cardiovasculaire qu'on connaît déjà dans l'utilisation de contraceptifs oraux à hormones combinées. Ce risque augmente avec l'âge et le nombre de cigarettes (15 ou plus par jour) et il est très appréciable dans le cas des femmes de plus de 35 ans. Bien que l'on pense qu'il s'agisse d'un effet relié à l'oestrogène, on ignore si un risque similaire existe dans le cas de méthodes basées uniquement sur la progestine comme le NORPLANT.

Avertissements fondés sur l'expérience du NORPLANT

Des kystes ovariens fonctionnels (généralement asymptomatiques, mais que les cliniciens peuvent palper) se produisent parfois chez les utilisatrices du NORPLANT. Ils disparaissent

ordinairement de façon spontanée et ne devraient pas requérir de chirurgie. Rarement, ils peut leur arriver de se tordre ou de rompre, ce qui nécessite une intervention chirurgicale.

Bien que la grossesse soit rare, il y a un risque qu'elle soit tubaire. Les études cliniques n'ont démontré aucune augmentation du taux des grossesses tubaires, par année, parmi les utilisatrices du NORPLANT en comparaison avec les femmes qui utilisent le stérilet ou qui n'utilisent aucune méthode contraceptive. L'incidence parmi les utilisatrices du NORPLANT était de 1,3/1 000 femmes par an. Le risque de grossesse tubaire peut augmenter en fonction de la durée de l'utilisation du NORPLANT et éventuellement avec une augmentation du poids de l'utilisatrice.

Autres considérations

Les femmes qui ont l'une des conditions suivantes doivent être auscultées régulièrement par la personne qui surveille leur santé si elles choisissent le NORPLANT : des nodules aux seins, une infection fibrocystique du sein, et des radiographies ou des mammogrammes anormaux du sein ; le diabète ; un taux élevé de cholestérol ou de triglycérides ; une pression artérielle élevée ; la migraine ou autres types de maux de tête ; l'épilepsie ; la dépression mentale ; un calcul dans la vésicule biliaire, une infection cardiaque ou rénale.

La personne qui assure les soins de santé doit également déterminer si la femme fume ou si elle prend des médicaments.

Utilisation du NORPLANT par les femmes qui allaitent

Les études n'ont pas démontré d'effets significatifs sur la croissance ou la santé des nourrissons dont les mères utilisent des implants de lévonorgestrel à partir de six semaines après la naissance. Cependant, les stéroïdes ne sont pas considérés comme des contraceptifs de premier choix pour les femmes qui allaitent.

Interaction avec d'autres médicaments

Certains médicaments peuvent affecter le métabolisme de l'hormone distribuée par le NORPLANT, réduisant l'efficacité des implants contre la grossesse. Mentionnons notamment le rifampin, le phenylbutazone (dont la Butazolidin est l'un des noms de marque), et les médicaments utilisés contre l'épilepsie tels que les barbituriques (par exemple, le phénobarbital) et la phénytoine (la Dilantin étant une des marques). Le responsable des soins de santé doit s'enquérir si la femme prend l'un ou l'autre de ces médicaments.

Le moment opportun pour faire l'insertion

Pour s'assurer que la femme n'est pas enceinte, le NORPLANT doit être inséré dans les 7 jours qui suivent le début des menstruations, ou immédiatement après un avortement.

Visibilité des capsules

Étant donné que l'incision est minuscule et qu'il n'y a pas de points de suture, le NORPLANT ne laisse pas, chez la plupart des femmes, de cicatrices qui se remarquent. Les implants ne sont pas ordinairement visibles. Lorsqu'ils le sont, ils ressemblent à des

veines sous la peau. Les implants ne se déplacent pas et restent sous la peau exactement là où ils ont été placés. Ils sont souples et ne peuvent pas se briser à l'intérieur du bras de la femme. L'utilisatrice n'a pas à s'inquiéter si elle se cogne à l'endroit où sont les implants ou si une pression est appliquée sur cette région, par exemple lorsqu'elle porte un enfant dans les bras. Dès que l'incision est guérie, on peut toucher sans inquiétude la peau qui recouvre les implants.

Effets secondaires communs

La plupart des effets secondaires du NORPLANT ne sont pas sérieux. Les plus fréquemment signalés sont le changement du rythme des menstruations. Les irrégularités varient d'une femme à l'autre et peuvent comprendre : des menstruations prolongées durant le premier mois d'utilisation, pendant plus de jours que d'habitude ; des saignements ou des pertes entre les règles ; absence complète de règles pendant plusieurs mois ou, chez quelques femmes, pendant un an ou plus ; ou une combinaison de ces phénomènes.

On ne peut pas prédire le type de rythme menstruel d'une femme. Beaucoup de femmes peuvent s'attendre à ce que leur rythme modifié devienne plus régulier au bout de 9 à 12 mois. Malgré l'augmentation de la fréquence des règles chez certaines femmes, la perte mensuelle de sang est ordinairement inférieure aux menstruations normales. En fait, la plupart des études indiquent que les niveaux d'hémoglobine chez les utilisatrices du NORPLANT augmentent.

En outre, les femmes qui utilisent le NORPLANT se sont plaintes des conditions suivantes qui pourraient être reliées à la méthode : maux de tête (plainte la plus fréquente après les irrégularités menstruelles), nervosité, nausée, vertiges, hypertrophie des trompes, dermatite (inflammation de la peau), acné, changement de l'appétit, douleurs mammaires (sensibilité des seins), augmentation du poids, hirsutisme (pilosité excessive sur le visage), et perte de cheveux.

S'il existe déjà une condition d'acné ou de pilosité excessive sur le visage ou sur le corps, elles risquent d'empirer. Il arrivera qu'une infection se produise là où l'implant a été inséré, ou il peut y avoir une brève incidence de douleur ou de démangeaison.

Un certain nombre d'autres plaintes signalées par les utilisatrices du NORPLANT ou découvertes par les médecins peuvent ou peuvent ne pas être associées à la méthode. Notamment, des écoulements des seins, cervicite (inflammation du col de l'utérus, détectée par le médecin), changement d'humeur, dépression, malaise général, perte de poids, prurit (démangeaison) et hypertension.

Bien que l'expérience clinique soit encore insuffisante pour détecter des phénomènes défavorables rares, il n'y a pas d'indices de problèmes cardiovasculaires, respiratoires, du système nerveux central, ou autres, pas plus qu'il n'y a d'indices de carcinogénicité associés à l'utilisation du NORPLANT. L'expérience clinique du NORPLANT ne révèle aucun indice de tératogénicité.

Insertions et extractions

Les médecins, infirmières, infirmières sages-femmes, et autres auxiliaires médicaux adéquatement formés peuvent opérer l'insertion et l'extraction. Les implants NORPLANT sont insérés sous la peau du bras d'une femme par un procédé chirurgical mineur appliqué dans des conditions d'asepsie. Une anesthésie locale est faite par injection dans la partie supérieure du bras. Une petite incision est faite — à peine 2 mm de long — et les capsules sont placées, une à la fois, avec une aiguille spéciale, juste sous la peau, en forme d'éventail. La procédure ne doit pas prendre plus de 10 à 15 minutes. L'usage de l'anesthésie réduit ou élimine la douleur. Ordinairement, l'incision est recouverte d'un petit bandage adhésif et d'une gaze protectrice.

Tout comme pour l'insertion, les capsules sont extraites au moyen d'un procédé chirurgical mineur dans des conditions d'asepsie. La personne qui assure les soins de santé applique une anesthésie locale. Une petite incision (4 mm) est faite, à travers laquelle toutes les capsules sont extraites. Les extractions peuvent être plus difficiles que les insertions. Le processus d'extraction prend ordinairement de 15 à 20 minutes, mais il peut prendre plus longtemps si certaines des capsules sont plus difficiles à trouver. Si la personne qui fait l'opération n'est pas capable d'extraire toutes les capsules en même temps, il peut être nécessaire de demander à la femme de revenir à la clinique.

Si la femme désire continuer à utiliser le NORPLANT, une nouvelle série d'implants peut être insérée au moment même où l'ancienne série est extraite. Si la femme ne souhaite pas continuer à utiliser le NORPLANT et ne veut pas tomber enceinte, il faudrait lui offrir une autre méthode contraceptive avant qu'elle ne quitte la clinique.

Le retour à la clinique

Il faut encourager la femme à retourner à la clinique dès que la méthode lui cause des problèmes qui l'inquiètent, si elle veut avoir un enfant, ou si elle déménage de la région et qu'elle a besoin de l'adresse d'une clinique dans sa nouvelle région qui offre les services du NORPLANT.

Signes d'avertissement de problèmes potentiels

L'utilisatrice du NORPLANT doit se rendre immédiatement chez le praticien ou à la clinique, advenant des douleurs aiguës dans le bas-ventre, des hémorragies vaginales considérables, une douleur au bras, du pus ou un saignement à l'endroit de l'implant , l'expulsion d'un implant, des épisodes de migraines, des maux de tête graves qui se répètent, ou une vision brouillée ; ou encore des retards dans les cycles menstruels après un long intervalle de cycles réguliers.

Réversibilité

Une des plus importantes caractéristiques du NORPLANT est le fait qu'il est réversible. L'action contraceptive cesse rapidement lorsque les implants sont extraits. Il est important d'avoir promptement accès à des installations d'extraction, et cet aspect

de la question est souligné dans le cadre de la formation des fournisseurs du service NORPLANT.

Taux de grossesse après extraction

Une fois que les implants sont extraits, l'effet contraceptif cesse dans les 24 heures et la femme peut tomber enceinte aussi rapidement que les femmes qui n'ont pas utilisé la méthode. Les taux de grossesse chez les femmes qui ont fait extraire le NORPLANT pour des raisons de grossesse planifiée sont similaires à ceux des femmes qui n'utilisent pas de contraception.

Bibliographie sélective

La liste suivante de publications traitant du NORPLANT a été compilée à partir de 150 articles sur le sujet. Pour de l'information à caractère plus technique, le lecteur est prié de consulter l'ouvrage du Population Council intitulé *NORPLANT contraceptive implants: a summary of scientific data.*

Alvarez, F., Brache, V., Faundes, A. 1988. The clinical performance of NORPLANT implants over time: a comparison of two cohorts. Studies in Family Planning, 19(2), 118–121.

Atkinson, L.E., Lincoln, R., Forrest, J.D. 1985. The next contraceptive revolution. International Family Planning Perspectives, 11(4), 100–107.

____ 1985. Worldwide trends in funding for contraceptive research and evaluation. International Family Planning Perspectives, 11(3), 67–76.

Gallen, M., Lettenmaier, C. 1988. Counseling makes a difference. Population Information Program, Johns Hopkins University, Baltimore, MD, É-U. Population Reports, Série J, 35.

Faundes, A., Sivin, I., Stern, J. 1978. Long-acting contraceptive implants: an analysis of menstrual bleeding patterns. Contraception, 18(4), 355–365.

Leiras Pharmaceuticals. Sans date. NORPLANT contraceptive implants. Leiras Pharmaceuticals, Turku, Finlande. Brochure. 12 p.

____ Sans date. NORPLANT contraceptive implants: instructions for insertion and removal. Leiras Pharmaceuticals, Turku, Finlande. Brochure. 15 p.

Lettenmaier, C., Gallen, M. 1988. Why counseling counts. Population Information Program, Johns Hopkins University, Baltimore, MD, É-U. Population Reports, Série J, 36.

Lincoln, R., Kaeser, L. 1987. Whatever happened to the contraceptive revolution? International Family Planning Perspectives, 13(4), 141–145.

Liskin, L., Backburn, R., Ghani, R. 1987. Hormonal contraception: new long-acting methods. Population Information Program, Johns Hopkins University, Baltimore, MD, É-U. Population Reports, Série K, 3, 32 p.

OMS (Organisation mondiale de la santé). Sous presse. Guidelines on injectable contraceptives. OMS, Genève, Suisse.

OMS (Organisation mondiale de la santé). Special Programme of

Research, Development and Research Training in Human Reproduction. 1985. Facts about an implantable contraceptive: memorandum from a WHO meeting. Bulletin de l'Organisation mondiale de la santé, 63(3), 485–494.

PATH (Program for Appropriate Technology in Health). 1988. More contraceptive choices likely by end of century. Outlook, 6(4), 1–8.

Population Council. 1985–present. *Norplant Worldwide.* Bulletin. Population Council, New York, NY, É-U. 4 p./numéro ; généralement 3 numéros par année.

_____ 1989. Guide pour faciliter les conseils sur le NORPLANT. Population Council, New York, NY, É-U. Disponible également en anglais.

_____ Sous presse. Facts about NORPLANT: a decision-maker's guide. Population Council, New York, NY, É-U.

_____ Sous presse. Interagency NORPLANT curriculum outline (17 modules). Population Council, New York, NY, É-U.

_____ Sous presse. NORPLANT implants: manual for clinicians. Population Council, New York, NY, É-U.

_____ Sous presse. NORPLANT contraceptive implants: a summary of scientific data. Population Council, New York, NY, É-U.

Population Council, International Committee for Contraception Research. 1978. Contraception with long-acting subdermal implants: 1. An effective and acceptable modality in international clinical trials. 2. Measured and perceived effects in international clinical trials. Contraception, 18(4), 315–353.

Population Council and Program for Appropriate Technology in Health. Sans date. NORPLANT. Population Council, New York, NY, É-U. Prototype du guide de l'utilisatrice qui sert de modèle aux brochures destinées à un pays ou une région spécifique.

Robertson, D.N., Diaz, S., Alvarez-Sanchez, F., Holma, P., Mishell, D.R., Coutinho, E., Brache, V., Croxatto, H.B., Faundes, A., LaCarra, M. 1985. Contraception with long-acting subdermal implants: a five-year clinical trial with Silastic covered rod implants containing levonorgestrel. Contraception, 31(4), 351–359.

Segal, S.J. 1982. Contraceptive subdermal implants. *In* Mishell, D.R., Jr., ed., Advances in fertility research (vol. 1). Raven Press, New York, NY, É-U. p. 117–127.

Sivin, I. 1988. International experience with NORPLANT and NORPLANT-2 contraception. Studies in Family Planning, 19(2), 81–94.

Spicehandler, J. 1988. Experience with NORPLANT introduction: a management perspective. Mémoire présenté à la conférence « Demographic Consequences of Contraceptive Innovations », National Academy of Sciences, Washington, DC, É-U. Population Council, New York, NY, É-U.

Spicehandler, J., Greenslade, F. 1986. Training, counseling, and informational needs for introducing a new contraceptive technology: NORPLANT implants. Mémoire présenté au 12e World Congress on Fertility and Sterility, Singapour, 26 au 31 octobre 1986. Population Council, New York, NY, É-U. 27 p.

Studies in Family Planning. 1983. Special issue on NORPLANT. Studies in Family Planning, 14(6–7), 159–196.

Zeidenstein, G., ed. 1987. Technology in society — special issue: Technology and the regulation of human fertility. Pergamon Press, New York, NY, É-U.

Zimmerman, M.L., Perkin, G.W. 1986. Print materials in family planning and health (3rd ed.). Program for the Introduction and Adaptation of Contraceptive Technology, Seattle, WA, É-U. PIACT Paper 8.

Siège social du CRDI
CRDI, BP 8500, Ottawa (Ontario) Canada K1G 3H9

Bureau régional pour l'Afrique centrale et occidentale
CRDI, BP 11007, CD Annexe, Dakar, Sénégal

Bureau régional pour le Moyen-Orient et l'Afrique du Nord
CRDI/IDRC, BP 14 Orman, Giza, Le Caire, Égypte

Bureau régional pour l'Afrique orientale et australe
IDRC, PO Box 62084, Nairobi, Kenya

Bureau régional pour l'Asie du Sud-Est et de l'Est
IDRC, Tanglin PO Box 101, Singapore 9124, République de Singapour

Bureau régional pour l'Asie du Sud
IDRC, 11 Jor Bagh, New Delhi 110003, Inde

Bureau régional pour l'Amérique latine et les Antilles
CIID, Casilla de Correos 6379, Montevideo, Uruguay

Veuillez adresser vos demandes d'information au sujet du CRDI et de ses activités au bureau de votre région.

Photographies : *les photographies ont été fournies par le Population Council, sauf celle de la page 27, prise par Mary Hilliard.*